

**ÉTUDE D'UNE FAMILLE D'AMINOCARBÈNES DE CHROME
ET DE SON UTILISATION DANS LA SYNTHÈSE DE LA (±)-LUPININE**

par

Florian Legros

Mémoire présenté au Département de chimie en vue
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, mai 2020

Le 20 mai 2020

*le jury a accepté le mémoire de Monsieur Florian Legros
dans sa version finale.*

Membres du jury

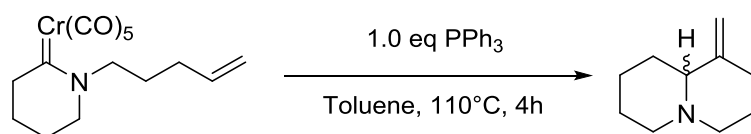
Professeur Claude Spino
Directeur de recherche
Département de chimie

Professeur Jean Lessard
Évaluateur interne
Département de chimie

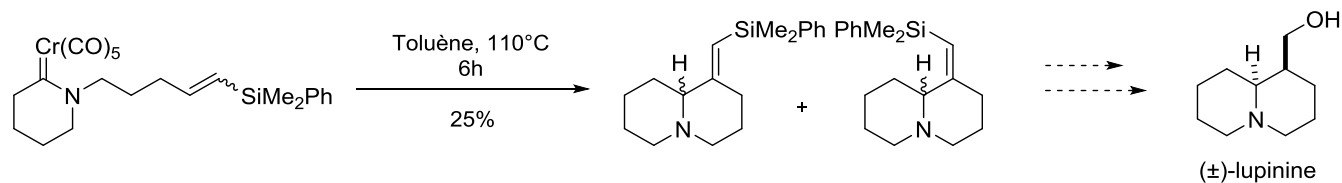
Professeur Guillaume Bélanger
Président-rapporteur
Département de chimie

SOMMAIRE

Le premier chapitre de ce mémoire traite de la réaction d'insertion C-H formelle entre un aminocarbène de chrome et un alcène libre, et plus particulièrement la portée de cette réaction pour les carbènes possédant un atome de carbone en alpha, notamment les carbènes cycliques. L'influence de la taille des cycles sur les résultats de l'addition est discutée.



Dans le second chapitre, cette réaction d'insertion formelle est appliquée à la synthèse racémique d'un alcaloïde naturel, la lupinine. Dans le cadre de cette synthèse, la portée de la réaction sur alcènes substitués est étudiée, ainsi que l'optimisation du chemin de synthèse et les considérations mécanistiques.



Mots clé : β -élimination, aminocarbènes de chrome, composés bicycliques, quinolizidine, synthèse de produits naturels, lupinine.

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier en premier lieu mon superviseur Claude Spino. Lorsque je considérais la suite de mes études en 2015, un de mes critères pour le choix du labo était que mon futur professeur soit une personne en qui j'ai confiance. Je pense ne pas m'être trompé, et j'ai pu vérifier à de nombreuses reprises ton soutien sans faille pour tes étudiants, tes qualités d'encadrant, mais également tes qualités humaines. Pour moi, tu es un modèle en tant que professeur et clairement une rencontre marquante dans mon cursus. J'espère de tout cœur grimper El Capitan avec toi si un jour j'abandonne la chimie pour l'escalade !

Je tiens à remercier tous les professeurs du département de chimie et en particulier Guillaume Bélanger et Jean Lessard pour la correction de ce mémoire, ainsi que Claude Legault pour son enseignement en début de maîtrise. De manière générale je me considère chanceux d'avoir côtoyé des professeurs exigeants et brillants dans le domaine de la synthèse organique.

J'aimerais également remercier tous les membres du personnel du département de Chimie qui m'ont aidé dans mon travail : Maurice Luc, Francois Rivard, Philippe Richter, Philippe Venne, René Gagnon, Michel Trottier, Solange Thériault et surtout Jean-Marc Chapuzet pour son grand soutien. Un grand merci à l'Université de Sherbrooke pour avoir subventionné ma recherche.

Pour compléter ma maîtrise, j'ai eu la chance d'être entouré par de nombreuses générations de chimistes qui ont tous participé à la bonne humeur au sein du labo Spino. Je remercie en particulier Pascal qui a su supporter mon humour, Tony pour son soutien et pas seulement dans les tribunes de soccer, et Kevin pour sa voix mémorable. Un grand merci également à Samuel pour avoir été un mentor au laboratoire et un ami en-dehors. Merci aux étudiants des autres laboratoires d'organique qui ont tous comptés dans mon parcours. Enfin j'ai une pensée particulière pour tous les membres du CA du Recsus et notamment JP, Luc et Apolline pour l'opportunité qu'ils m'ont offerte en fin de rédaction et qui m'a permis de découvrir de nombreuses personnes sympathiques au sein de la faculté des sciences.

J'ai fait beaucoup de belles rencontres depuis mon arrivée au Québec, mais la plus belle est celle que j'avais déjà rencontrée sans m'en rendre compte. Merci à Pauline d'avoir été et d'être mon amie et

soutien le plus précieux, comme Ellie pour Joel, ou Turk pour JD (choisis la référence que tu préfères). Chaque moment passé ensemble fut un rayon de soleil, et sans toi ce mémoire n'aurait probablement jamais vu le jour. Merci aussi à mes ex-colocs Odile et Vanesa, qui ont rendu la vie de tous les jours plus agréable. Merci à Loïc mon partenaire de soccer, qui aura une sublime barbe je l'espère la prochaine fois que l'on se croiera. Un grand merci à ma soeur bylka Charlotte pour cette amitié tardive mais précieuse, et pour tous les fous rires partagés. Enfin je chéris chaque moment passé avec Mariève, la Madeline dont j'avais besoin.

A mon grand regret il y a beaucoup trop de noms et pas assez de place mais toutes les personnes qui ont aidé dans ma recherche, celles que j'ai supervisées, ou bien qui ont contribué à faire de mes études au Québec un moment important, je vous remercie aussi du fond du coeur.

Je remercie également mes amis français de Montréal Alain, Aurélie, Sosthene que j'ai appris à découvrir de l'autre côté de l'Atlantique, ainsi que Soizic pour tous les bons moments passés ensemble, notamment ces karaoke de la honte.

Merci à tous les mousses, mes amis de Montpellier que j'ai pu croiser lors de mes retours en France, et notamment Anna qui est toujours là quand on a besoin d'elle.

Finalement, le plus important des remerciements est pour ceux qui m'aiment peu importe la direction que je prends (et qui vont arrêter la lecture de ce mémoire aux premières élucubrations de chimiste), ma famille : ma mère, Yohann, Fabienne, Clément et Corentin. Merci pour votre amour inconditionnel, je vous aime fort.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	III
REMERCIEMENTS	IV
TABLE DES MATIÈRES	VI
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	VII
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES SCHÉMAS.....	X
INTRODUCTION.....	1
Chapitre I. Exploration de la réaction de cyclisation des AMCC α -carbonés avec des alcènes	4
I.1 Introduction – Formation de cycles azotés par β -élimination.....	4
I-2 Présentation des substrats	6
I-3 Synthèse des substrats.....	8
I-4 Essais de cyclisation	12
I-5 Conclusion	18
Chapitre II - Utilisation de l'insertion C-H formelle dans la synthèse d'alcaloïdes: la lupinine	19
II-1 Différentes approches à la synthèse de la lupinine.....	20
II-2 Plan de synthèse	27
II-3 Cyclisation sur des alcènes variés	29
II-4 Optimisation de l'hydrosilylation sur un lactame avec fonction alcyne.....	34
II-5 Etudes mécanistiques de la β -élimination et influence de la géométrie de l'alcène.....	38
II-5 Formation de l'alcool sur la lupinine	43
II-6 Conclusion et futur du projet.....	44
CONCLUSION GÉNÉRALE	45
RÉFÉRENCES ET NOTES	46
ANNEXE 1 : PARTIE EXPERIMENTALE	49
General Remarks.....	50
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS, DES CARBONES.....	66

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	acétyle
ALCC	alkoxycarbène de chrome
AMCC	aminocarbène de chrome
Bn	benzyle
^t Bu	<i>tert</i> -butyle
Cat	catalyseur ou catalytique
DCM	dichlorométhane
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
ee	excès énantiomérique
EtOAc	acétate d'éthyle
KHMDS	bis(triméthyl)amide de potassium
L	ligand
LDA	diisopropylamide de lithium
<i>m</i> -CPBA	acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
Me	méthyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
Ph	phényle
Pr	propyle
Py	pyridine
rd	ratio diastéréoisomérique
RMN	résonance magnétique nucléaire
tp	température pièce
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
Tol	toluène ou tolyle
X	halogénure, sauf si précisé

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Conditions d'alkylation du lactame 1-19	11
Tableau 2. Essais de cyclisation de l'AMCC 1-16	14
Tableau 3. Essais de cyclisation de l'AMCC 1-17	15
Tableau 4. Influence de la stéréochimie du carbène sur la cyclisation	39

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Classes de complexe de carbènes	1
Figure 2. Evolution du brut réactionnel en fonction des conditions de réaction sur spectre RMN ^1H ...	17
Figure 3. Substrats cibles pour les essais de cyclisation	30

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.	2
Schéma 2.	4
Schéma 3.	5
Schéma 4.	6
Schéma 5.	7
Schéma 6.	8
Schéma 7.	9
Schéma 8.	9
Schéma 9.	10
Schéma 10.	12
Schéma 11.	13
Schéma 12.	13
Schéma 13.	13
Schéma 14.	14
Schéma 15.	15
Schéma 16.	16
Schéma 17.	20
Schéma 18.	21
Schéma 19.	22
Schéma 20.	23
Schéma 21.	24
Schéma 22.	25
Schéma 23.	26
Schéma 24.	27
Schéma 25.	28
Schéma 26.	29
Schéma 27.	31
Schéma 28.	31

Schéma 29.	32
Schéma 30.	33
Schéma 31.	35
Schéma 32.	36
Schéma 33.	37
Schéma 34.	37
Schéma 35.	38
Schéma 36.	39
Schéma 37.	40
Schéma 38.	41
Schéma 39.	42
Schéma 40.	42
Schéma 41.	43
Schéma 42.	44

INTRODUCTION

Les complexes de carbène (aussi appelés ‘carbénoides’) associent un carbène à un fragment métallique. Certains carbènes métalliques sont stables à température ambiante, peuvent être isolés après synthèse et utilisés comme réactifs. Cette stabilité dépend de nombreux facteurs : la classe du métal, son état d'oxydation, les substituants autour du carbène ou bien les ligands liés au métal. D'autres carbènes, moins stables, ont pu être détectés et employés comme intermédiaires réactionnels.

Dans le cas des métaux du groupe 6, les carbènes métalliques se distinguent en deux catégories principales (figure 1) :

- Les carbènes de Schrock¹, dont le métal est hautement oxydé. Les substituants sont non stabilisants et le carbone du carbène agit comme nucléophile avec souvent une charge partielle négative, et le lien carbone-métal est relativement court. Les plus connus sont des alkylidènes de molybdène (VI) ou de tungstène (VI), nommés catalyseurs de Schrock-Hoveyda, très utiles en métathèse d'oléfin².

- Les carbènes de Fischer³, dont le métal est à l'état d'oxydation (0) le plus souvent. Leur charge réside principalement sur le métal et le carbone, électrophile, est stabilisé par un ou des groupements donneurs (amines ou éthers).

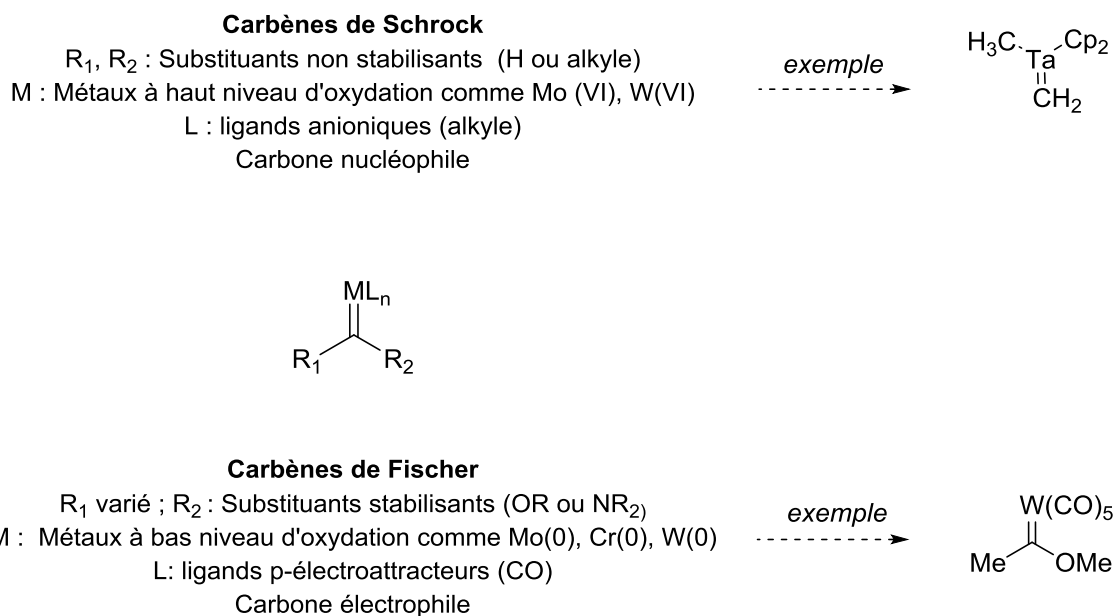


Figure 1. Classes de complexe de carbènes

Les carbènes de Fischer sont assez populaires en synthèse organique car ce sont des réactifs relativement stables, conservables plusieurs mois en conditions inertes, et ils sont très versatiles au niveau de leur réactivité (schéma 1)⁴. Le métal le plus utilisé est le Cr qui présente un bon équilibre entre réactivité et stabilité au contraire de ses pairs Mo et W, et il est aussi plus accessible. La synthèse des complexes de Fischer employés dans nos recherches est détaillée au chapitre **I-3**. Pour une revue exhaustive des méthodes de synthèse de carbènes de chrome, se référer aux travaux de L.-P. D. Lefebvre au cours de sa maîtrise⁵.

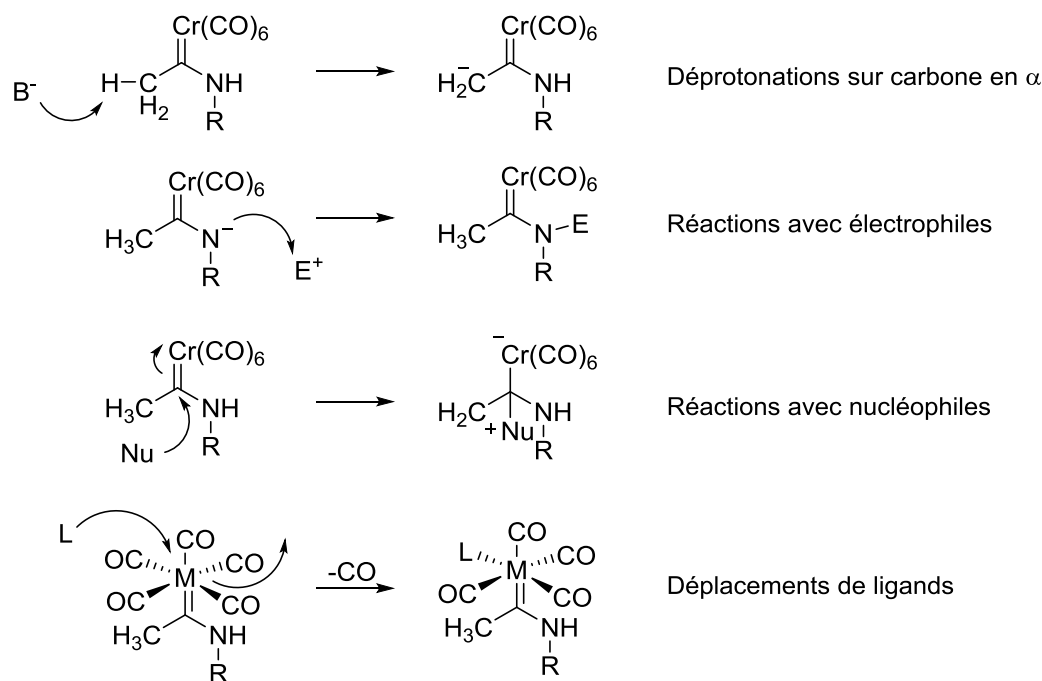


Schéma 1.

La stabilisation des complexes de Fischer s'effectue par des groupements amino ou alkoxy principalement. Associés à un complexe de chrome, ces molécules sont ainsi appelées aminocarbènes de chrome (AMCC) et alkoxy-carbènes de chrome (ALCC). La réactivité de ces espèces avec des oléfines neutres a déjà été étudiée par plusieurs équipes dans le passé⁶, les ALCC étant d'excellents réactifs de cyclopropanation. Les AMCC eux sont généralement plus stables et moins réactifs que leur équivalent alkoxy - qui sont des espèces très électrophiles comme le confirme le déplacement chimique du carbone lié au métal en RMN ^{13}C (352 ppm pour un alkoxy, contre 275 ppm pour un amino) - et s'ils

peuvent conduire également à des cyclopropanations⁷, leur intérêt réside dans la possibilité de former des carbocycles par cycloaddition-(4+1)⁵.

Les recherches détaillées dans ce mémoire présentent les récents développements dans nos travaux sur les aminocarbènes de chrome, qui fait suite à ceux déjà publiés par notre laboratoire précédemment⁸, et leur application à la synthèse d'un alcaloïde naturel connu.

Chapitre I. Exploration de la réaction de cyclisation des AMCC α -carbonés avec des alcènes

I.1 Introduction – Formation de cycles azotés par β -élimination

Le groupe de recherche du P^r Claude Spino a mis au point récemment une cycloaddition-(4+1) formelle entre les aminocarbènes de chrome et les diènes. Un seul exemple de cycloaddition-(4+1) impliquant les AMCC avait été rapporté par le groupe d'Hegedus en 1993, qui a obtenu 34% du cyclopentène **1-3** à partir de l'aminocarbène de chrome **1-1** et du sorbate de méthyle **1-2** (schéma 2)⁹. Un étudiant de notre groupe, Louis-Philippe D. Lefebvre, a été en mesure de développer une cycloaddition-(4+1) intramoléculaire entre un aminocarbène de chrome et un diène neutre¹⁰. En effet le chauffage de l'aminocarbène **1-4** à 111°C permet de former 66% du cyclopentène **1-5**. Il a aussi observé qu'il y a compétition entre la cycloaddition et la formation de la diénamine **1-6**, impliquant une réaction de β -élimination. L'ajout de triphénylphosphine accélère ces réactions et favorise la formation de la diénamine.

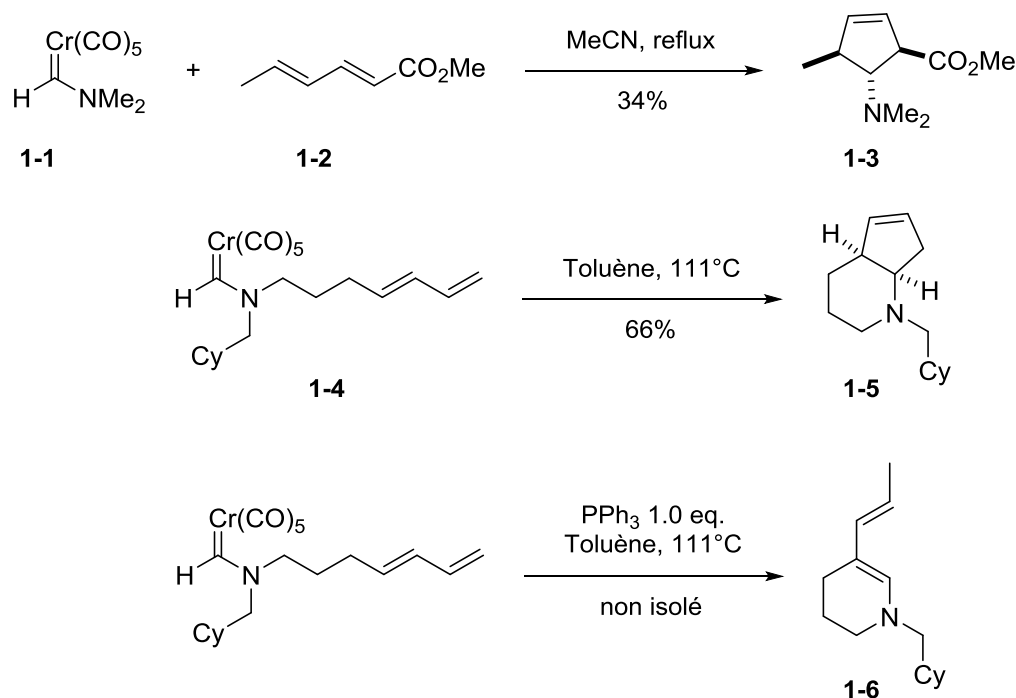


Schéma 2.

Pour expliquer l'observation de ces deux produits, un mécanisme prédictif similaire est détaillé au schéma 3. L'atome de chrome possédant 18 électrons, il est nécessaire de perdre un ligand CO pour

permettre la chélation d'un alcène. S'en suit une cycloaddition-[2+2] pour former un métallacyclobutane, qui peut soit subir une migration allylique de l'atome de chrome pour former le produit de (4+1), soit effectuer la β -élimination. Ce mécanisme est une version légèrement différente de celle proposée par Hegedus, et l'ouverture du métallacyclobutane est probablement causée par le déplacement du doublet libre de l'azote. Cette version mécanistique tient compte des résultats décrits dans ce mémoire et le mécanisme sera argumentée au chapitre II. Plusieurs produits d'élimination pourraient être obtenus, mais il a été observé expérimentalement que seul la diénamine **1-6**, la plus stable thermodynamiquement, est formée.

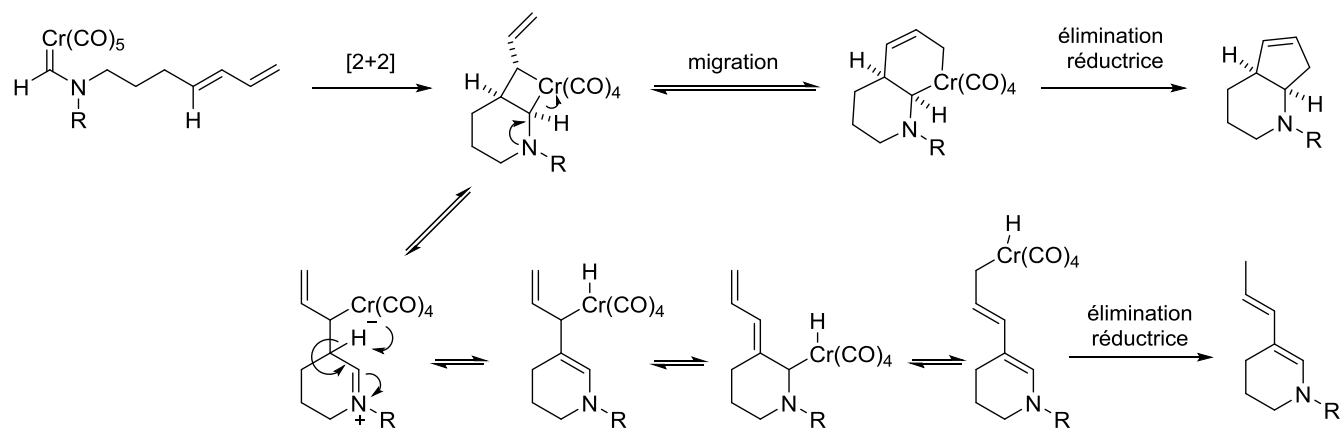


Schéma 3.

Plusieurs étudiants travaillant sur les carbènes de chrome au sein du laboratoire ont étudié les possibilités offertes par cette réaction, qui incluent une β -élimination C-H, en faisant réagir des AMCC possédant un hydrogène sur le carbone carbénique avec des alcènes cette fois-ci. La conclusion est que la richesse en électrons de l'alcène a une influence sur le produit formé, les alcènes pauvres en électrons ou conjugués conduisant exclusivement à une énamine, tandis que les alcènes neutres mènent à une amine allylique tertiaire possédant une liaison double exocyclique (schéma 4). Cette réaction est similaire aux additions nucléophiles sur amides activées mais, à l'inverse de celles-ci, elle fonctionne sur des alcènes pauvres en électrons ou non activés¹¹.

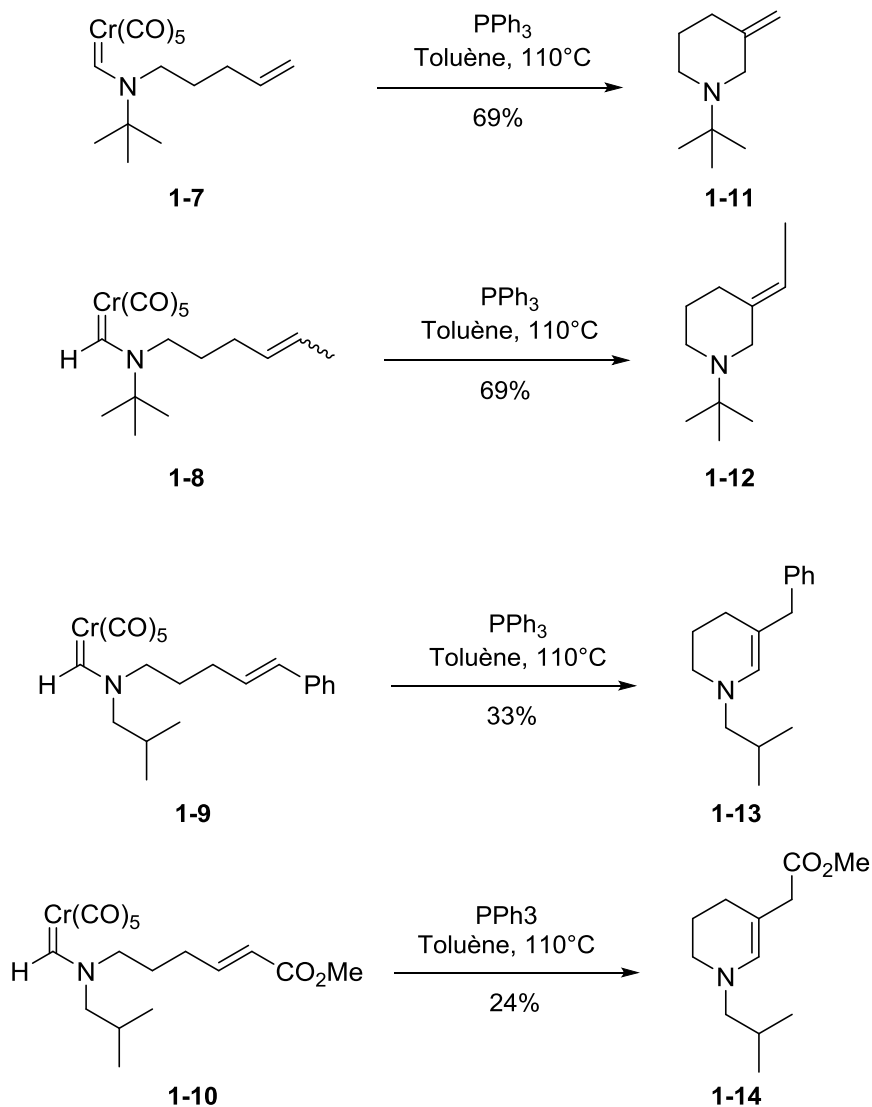


Schéma 4.

I-2 Présentation des substrats

Les résultats encourageants de la réaction entre un aminocarbène portant un hydrogène et un alcène, nous ont poussé à essayer la cyclisation sur d'autres carbènes, et notamment ceux substitués par un carbone (cercles bleus au schéma 5) que je nommerai AMCC α -carbonés pour faciliter la discussion. Le produit obtenu est celui d'une insertion formelle dans le lien C–H de l'alcène. Cette réaction est unique car les carbènes de Fisher font rarement de vraies insertions C–H. Cela pourrait être un outil puissant de formation d'alcaloïdes, molécules naturelles d'intérêt en chimie médicinale.

Par ailleurs, l'insertion C-H formelle de ces carbènes α -carbonés permet la création d'un centre chiral à proximité de la fonction amine, avec une fonction alcène comme levier synthétique pour une éventuelle complexification de la molécule. Nous avons donc une voie de synthèse potentielle d'alcaloïdes chiraux non racémiques. Plusieurs cas de réactions stéréosélectives impliquant des carbènes de Fischer ont été développées par le passé^{12,13}, mais très peu ont exploré des ligands chiraux¹⁴. En choisissant soigneusement nos substrats de départ, cette synthèse pourrait éventuellement servir de modèle au développement d'une synthèse énantiosélective, en utilisant des ligands chiraux sur le carbène.

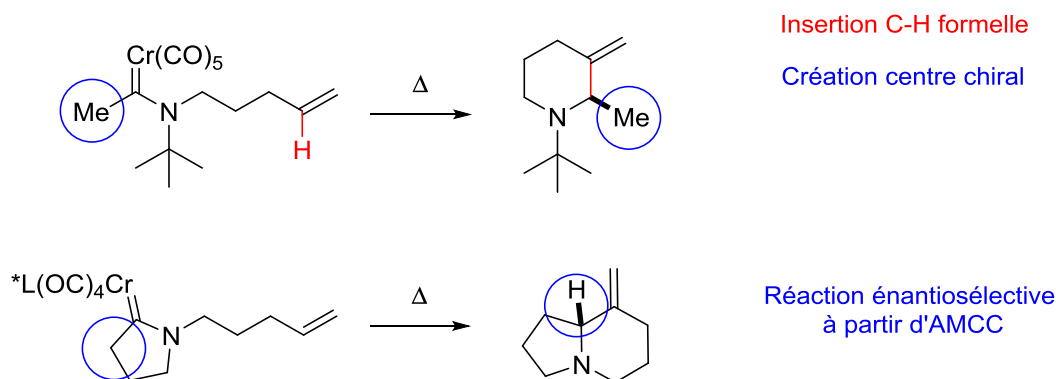


Schéma 5.

Il était donc convenu d'étudier les possibilités et les limitations de cette cyclisation. Les cibles choisies dans ce projet (schéma 6) sont des précurseurs d'alcaloïdes connus, afin d'avoir à la fois une information sur le potentiel des AMCC α -carbonés, mais aussi une avenue sur la synthèse totale racémique et *in fine* énantiosélective. La variation de la taille des cycles dans la structure des carbènes **1-15**, **1-16** et **1-17** nous donnera également de l'information sur l'influence de cette dernière dans les réactions de cyclisations. La molécule **1-18** est une version acyclique mais toujours carbonée des aminocarbènes de chrome proposés.

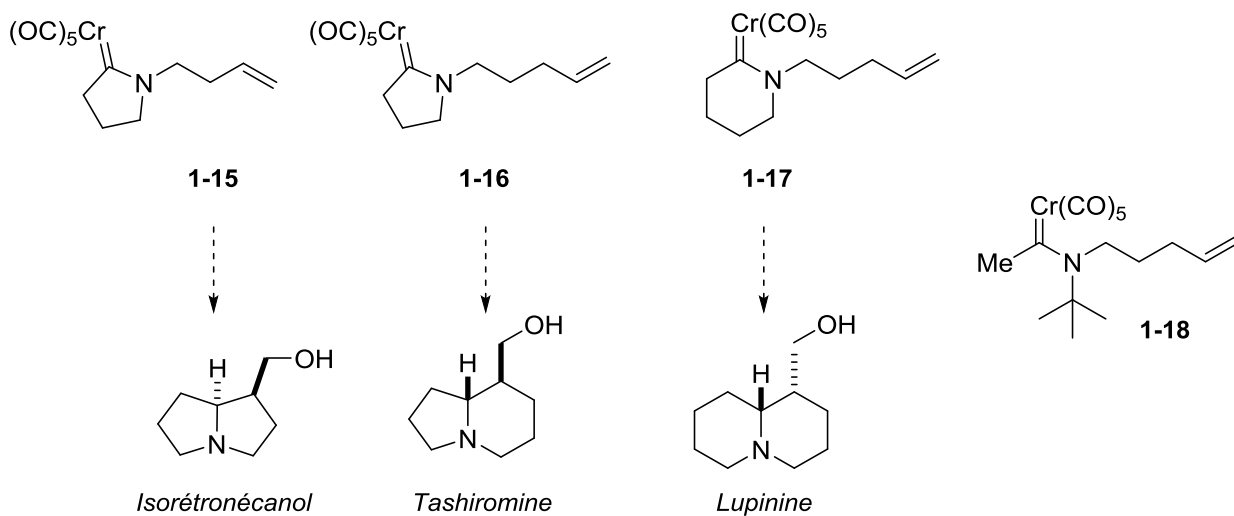


Schéma 6.

I-3 Synthèse des substrats

Les structures variant principalement par la taille des cycles, la synthèse des différentes cibles est relativement similaire. Des détails techniques sont apportés sur la manipulation particulière des aminocarbènes de chrome.

Les carbènes ont tous été synthétisés par la méthode du groupe d'Hegedus au cours de ce projet (schéma 7)¹⁵. Il existe cependant d'autres méthodes de synthèse des AMCC, décrite de manière exhaustive dans le mémoire de L.P. D. Lefebvre, mais la méthode utilisée dans mes travaux est la méthode usuelle dont le mécanisme est montré au schéma 7.

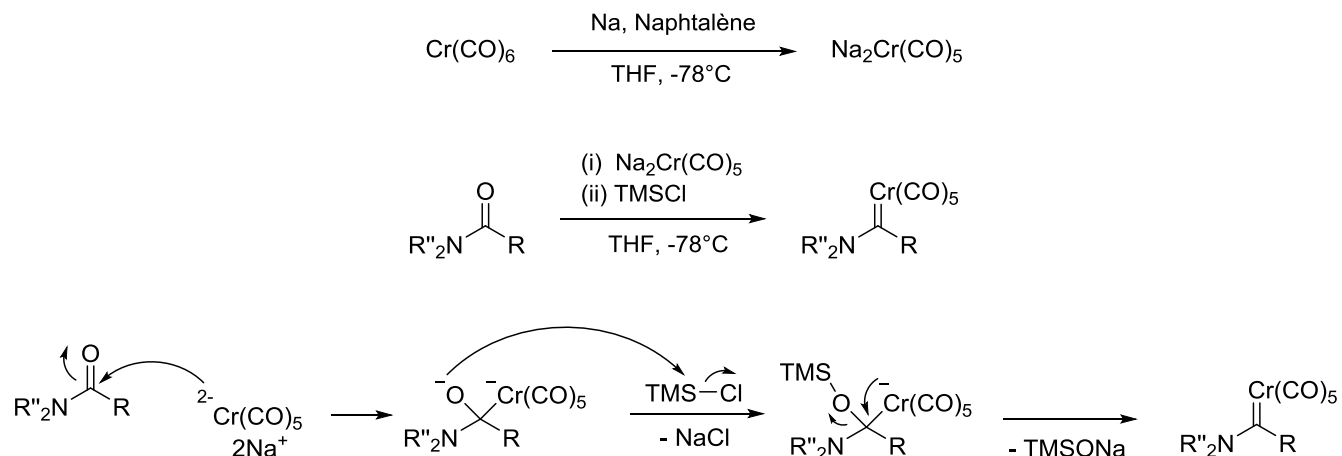


Schéma 7.

La synthèse du carbène **1-15** a débuté avec l'alkylation de la 2-pyrrolidinone sur l'iodure **1-19**, préalablement formée par réaction de Finkelstein¹⁶, pour mener à l'amide **1-22** (schéma 8). Puis le carbène de chrome **1-15** a été obtenu avec un rendement de 95%.

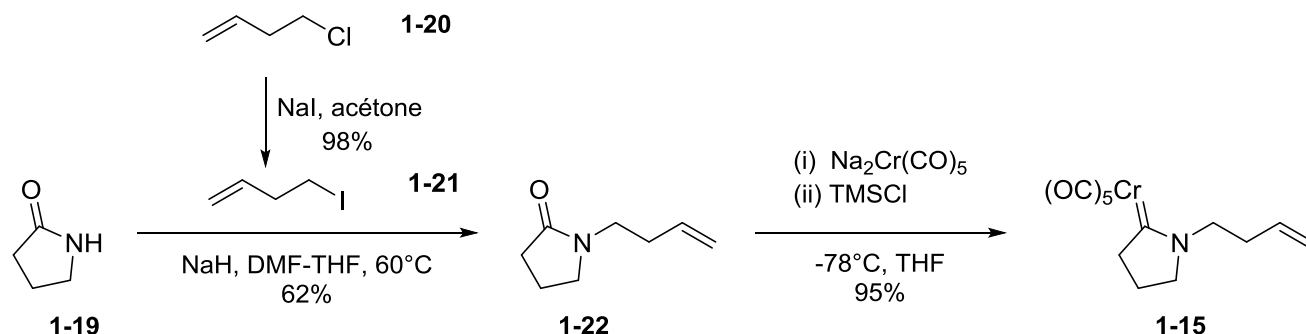


Schéma 8.

Les carbènes de chrome s'oxydent facilement en solution au contact de l'oxygène, moins lorsqu'ils sont sous forme d'huiles ou de solides. Dans le cas du carbène **1-15**, une huile jaune est observée, qui se dégrade en un précipité brun à l'air libre. Ce phénomène est probablement causé par la formation de dérivés insolubles du chrome lors de la dégradation du carbène au contact de l'air par oxydation. Le précipité brun contient des impuretés paramagnétiques, car le champ magnétique du spectromètre RMN

est fortement perturbé lors des mesures. Il est nécessaire de filtrer le carbène en solution sur Célite® pour avoir des signaux de bonne qualité en spectroscopie.

Les AMCC sont relativement stables lorsqu'ils sont concentrés, conservés au congélateur à l'abri de la lumière et sous une atmosphère d'argon. Après plusieurs mois, il peut être nécessaire de les repurifier par chromatographie éclair avant de les faire réagir.

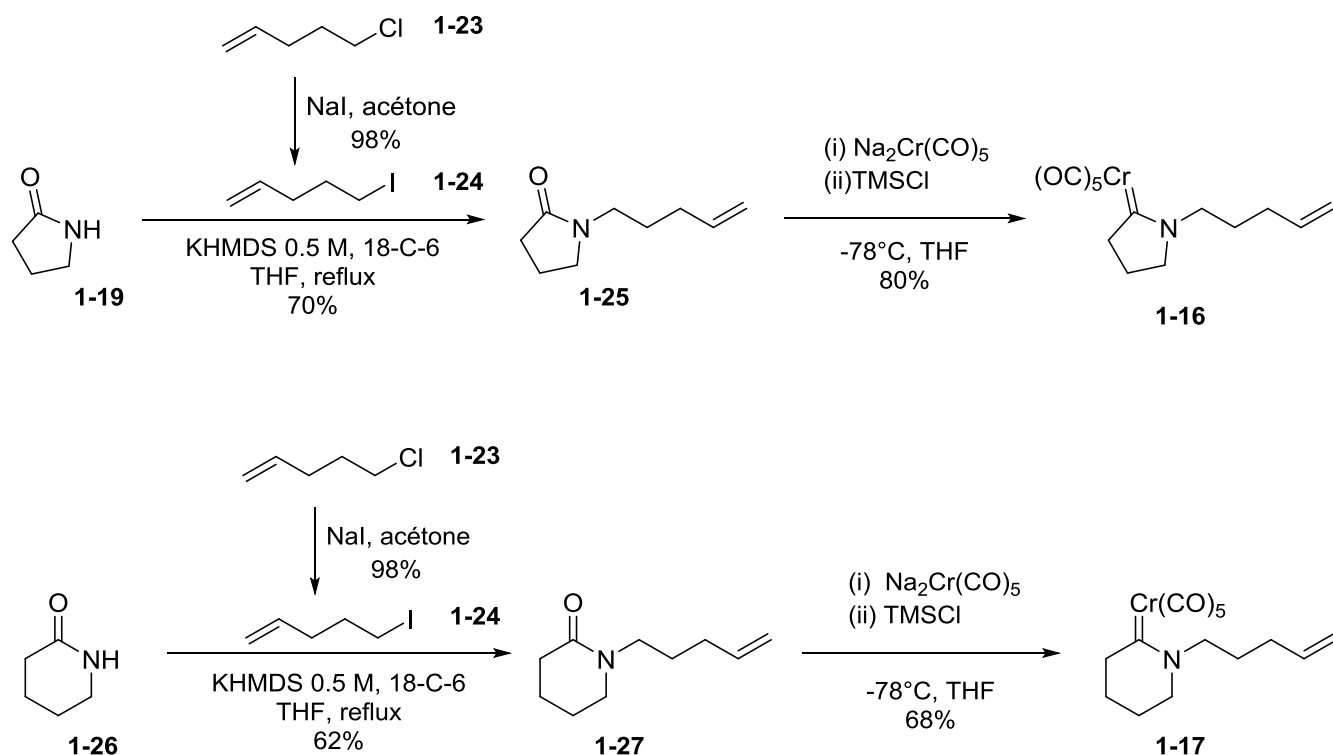


Schéma 9.

Pour les carbènes 1-16 et 1-17 le chemin synthétique est identique à celui pour l'AMCC 1-15 (schéma 9). La méthode d'alkylation des lactames a été modifiée avec l'utilisation de KHMDS au lieu du NaH, afin d'obtenir des rendements légèrement meilleurs (tableau 1, entrée 1-3). L'utilisation d'un autre contre ion pour l'hydruure augmente le rendement de l'alkylation, passant de 20 à 40% (entrée 2). Ces résultats favorables s'expliquent par la présence d'un contre ion K^+ plus dissocié de l'anion lactame que le Na^+ de l'hydruure. Les résultats sont similaires en utilisant une base KHMDS (entrée 3), sauf lorsque le cation est piégé par l'éther couronne (entrée 4) et la réaction mise à reflux, le rendement observé est alors de

70%. Après cette étape les carbènes **1-16** et **1-17** sont obtenus avec un rendement de respectivement 80% et 68%.

Tableau 1. Conditions d'alkylation du lactame **1-19**

Entrée	Conditions de réaction	Température	Rendement de 1-25
1	NaH, DMF-THF	0 °C - t. a.	20%
2	NaH, KH ^a , DMF-THF	0 °C - t. a.	40%
3	KHMDS, THF	0 °C - t. a.	42%
4	KHMDS, THF, 18-C-6	reflux	70%
5	KOH, TBB ₃ Br, THF	reflux	0% ^b

a) 0.1 eq. de KH ajouté b) Aucune réaction observée après 24h

La synthèse de l'AMCC **1-18** est différente car la cible est acyclique (schéma 10). L'alkylation de la *tert*-butylamine sur l'iodure **1-24** requiert un excès d'amine pour éviter l'apparition du produit de dialkylation. L'amine secondaire **1-28** est ensuite acylée pour former l'amide **1-29** avec un rendement de 50%. Lors de la transformation en carbène de chrome, le mélange brut de la réaction devient rapidement brun et les tentatives de purification du produit désiré sont restées infructueuses. Il apparaît que l'espèce de chrome **1-18** est instable dans les conditions de réactions, confirmant les observations de Martin Déry dans ses travaux sur une espèce proche de cette cible¹⁷. Une méthode possible pour obtenir ces espèces serait la méthode de synthèse initiale des AMCC par aminolyse d'alkoxycarbènes de chrome¹², mais il est possible que l'instabilité du carbène empêche sa fabrication. Nous n'avons pas continué nos efforts pour obtenir ce carbène.

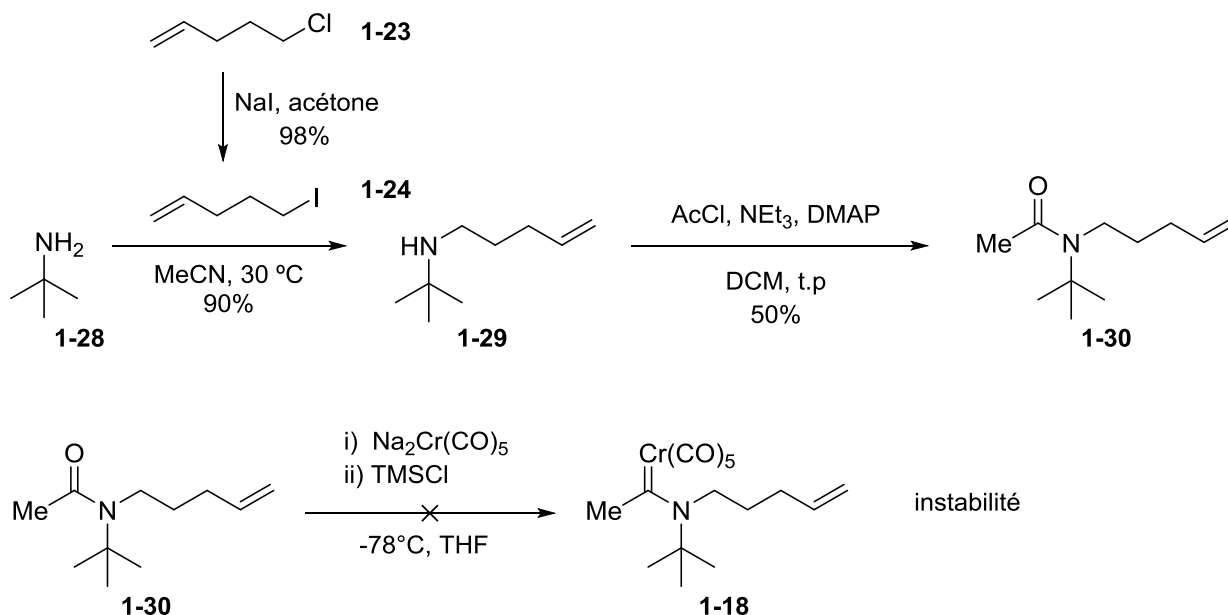


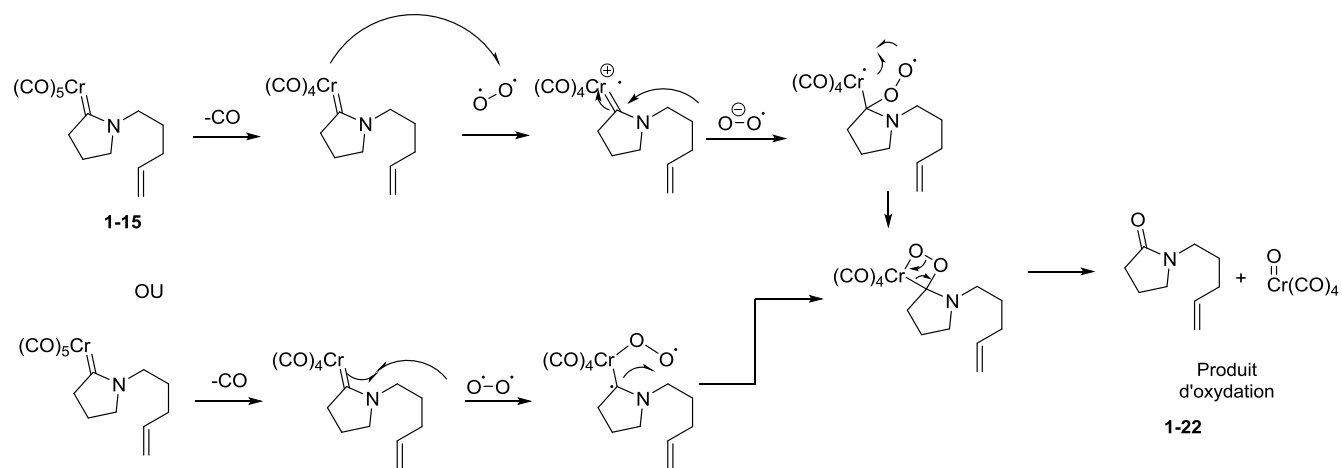
Schéma 10.

I-4 Essais de cyclisation

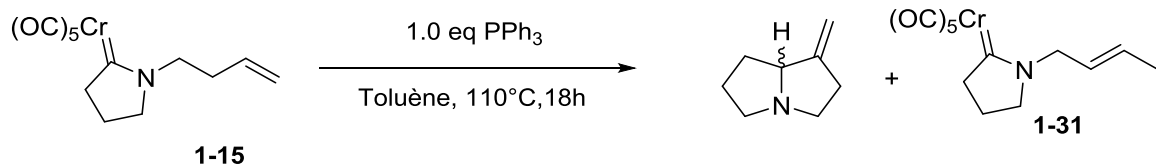
Dans cette partie seront discutés les résultats obtenus lorsqu'on soumet nos substrats aux conditions de cyclisation d'aminocarbènes de chrome. Ces résultats nous permettront de constater l'étendue de cette réaction d'insertion formelle dans le cas d'AMCC α -carbonés.

La procédure classique pour cette réaction est de diluer le carbène dans un solvant adéquat et de chauffer le milieu réactionnel à haute température. Différents solvants ont été testés par le passé comme le MeCN ou le THF. Le toluène est le plus couramment utilisé car il permet le piégeage du métal pour former le complexe Cr(CO)₃-toluène η^6 . Il permet également l'utilisation de plus hautes températures et donc des réactions plus rapides.

Une des précautions à prendre au cours de ces réactions est d'éviter toute trace de lumière ou d'eau, pour préserver l'intégrité du carbène, mais surtout de minimiser la présence d'oxygène en solution en effectuant un gel-dégel du solvant. La présence d'O₂ est une des hypothèses pour expliquer la reformation du lactame initial au cours de la cyclisation - dont une proposition de mécanisme est présentée au schéma 11 - sa génération étant presque exclusive sans le dégazage.



Le premier composé testé **1-15** n'a montré aucune trace du bicycle espéré, ou bien d'énamines. Une faible quantité de lactame, issu de l'oxydation, a été obtenue. La molécule générée majoritairement a été analysée comme étant un isomère du carbène de départ, soit le carbène **1-31** (schéma 12).



L'étape de cycloaddition-[2+2] du chemin attendu est dans ce cas plus lente que cette isomérisation de la double liaison, possiblement à cause de la forte tension dans l'intermédiaire tricyclique (schéma 13) qui se formerait avant l'étape de β -élimination. Cela démontre une limite vis-à-vis de la taille des cycles en ce qui concerne la réaction d'insertion formelle des AMCC.

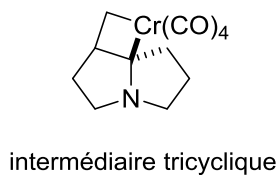


Schéma 13.

Le carbène **1-16** a été soumis aux mêmes conditions de cyclisation que le carbène **1-15** (schéma 14). La réaction ne produisant pas le résultat escompté dans les conditions classiques (entrées 1 et 2, tableau 2), des conditions plus drastiques ont été essayées en plaçant le mélange réactionnel dans un vial scellé et en chauffant à plus haute température. Une faible quantité de produit de β -élimination a été détectée en RMN ^1H à partir de 150°C (entrée 3), mais malheureusement le produit formé n'a pas pu être isolé après purification par chromatographie éclair. L'hétérocycle espéré **1-32** n'a pu être séparé car il se décompose avant de pouvoir être isolé. La présence d'impuretés de chrome dans le produit brut réactionnel, ainsi que l'instabilité des amines tertiaires pourraient expliquer cette rapide décomposition. Au-delà de cette température, seul l'isomère du carbène **1-33** est observé (entrée 4). Nous avons donc continué avec l'étude du prochain système bicyclique.

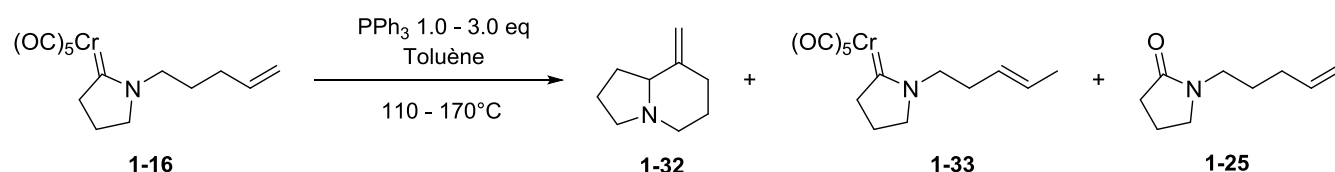


Schéma 14.

Tableau 2. Essais de cyclisation de l'AMCC **1-16**.

Entrée	PPh_3	Temps de réaction	Température	Ratio 1-32:1-33 ^a	Ratio 1-32+1-33:1-25	Résultat
1	-	24 h	110°C	-	0:100	Lactame de départ
2	1.0 eq.	24 h	110°C	-	0:100	"
3	3.0 eq.	18 h	150°C	44:56	80:20	Mélange alcènes
4	3.0 eq.	18 h	170°C	0:100	80:20	Produit d'isomérisation

a) Déterminé par RMN ^1H sur le mélange réactionnel brut.

Le premier essai d'insertion formelle sur des AMCC formés à partir de lactame avait été fait par Nora Heinrich à partir de l'espèce **1-17**. Elle est parvenue à isoler une petite quantité de l'amine **1-34** mais la présence de PPh_3 dans le mélange a rendu l'étape de purification contraignante, et le produit final caractérisé contient toujours une quantité non négligeable de PPh_3 . Le but était donc de confirmer la

reproductibilité de cette transformation et d'obtenir un meilleur rendement de purification du mélange racémique de quinolizidines.

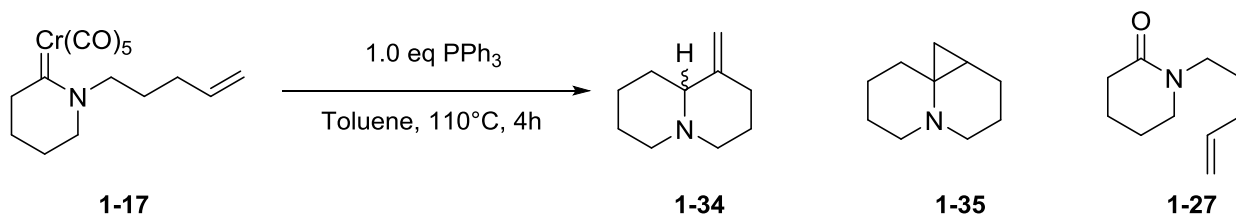


Schéma 15.

Lorsque le substrat **1-17** a été chauffé en présence d'une phosphine, un mélange de l'alcène **1-34** et du cyclopropane **1-35** a été obtenu (ratio = 4 :1, schéma 15). La formation d'un cyclopropane est couramment observée pour des carbènes libres, ou bien des alkoxy-carbènes de chrome, mais est normalement défavorisée dans le cas d'aminocarbènes de chrome chauffés en présence d'un alcène (schéma 16)¹⁸. Ces différents produits, comme les précédents substrats, se sont dégradés suite aux tentatives de purification par chromatographie éclair. Divers ligands ont été essayés dans les conditions classiques de réaction afin d'augmenter le ratio en faveur de l'alcène, et une modification des conditions a été effectuée afin de faciliter la purification subséquente (tableau 3).

Tableau 3. Essais de cyclisation de l'AMCC **1-17**

Entrée	Additif	Temps de réaction	Température	Solvant	Ratio 1-34:1-35 ^a	Ratio 1-34+1-35:1-27 ^a
1	-	4 h	110°C	Toluène	82:18	89:11
2	1.0 eq. PPh ₃	4 h	110°C	Toluène	74:26	85:15
3	1.0 eq. C ₆ H ₅ N	4 h	110°C	Toluène	55:45	89:11
4	1.0 eq. P(C ₄ H ₃ O) ₃	4 h	110°C	Toluène	92:8	66:34
5	1.0 eq. PPh ₃ supporté	18 h	110°C	Toluène	97:3	75:25
6	1.0 eq. PPh ₃ supporté	2 h	100°C	MeCy	60:40	89:11
7	0.1 eq. graphite	2 h	100°C	MeCy	83:17	98:2

a) Déterminé par RMN ¹H sur le mélange réactionnel brut.

Sans utiliser de ligands, un ratio 82:18 du mélange quinolizidine-cyclopropane est observé (entrée 1). La tris(2-furyl)phosphine^{19,20} a été testée du fait de ses propriétés électroniques similaires au ligand CO, et son utilisation a augmenté sensiblement la proportion de l'alcène **1-34** mais également celle du produit d'oxydation (entrée 4). A l'inverse la présence de pyridine a donné plus de cyclopropane **1-35** (entrée 3). Louis-Philippe D. Lefebvre avait observé un effet de la triéthylamine et de la pyridine sur les ratios de produit de réaction et les rendements⁵, il est donc permis de penser que la pyridine influence l'obtention du cyclopropane vis-à-vis de l'amine.

L'ajout d'une phosphine supportée sur résine avait, quant à lui, pour but de faciliter le processus de purification, en enlevant la phosphine en excès du produit brut réactionnel (entrée 6 tableau 3). Dans le même ordre d'idée, le graphite associé à un solvant non aromatique comme le méthylcyclohexane pourrait piéger les impuretés de chrome présentes dans le milieu réactionnel et ainsi éviter la séparation obligatoire du produit et du complexe Cr-toluène, normalement formé (entrée 7, tableau 3).

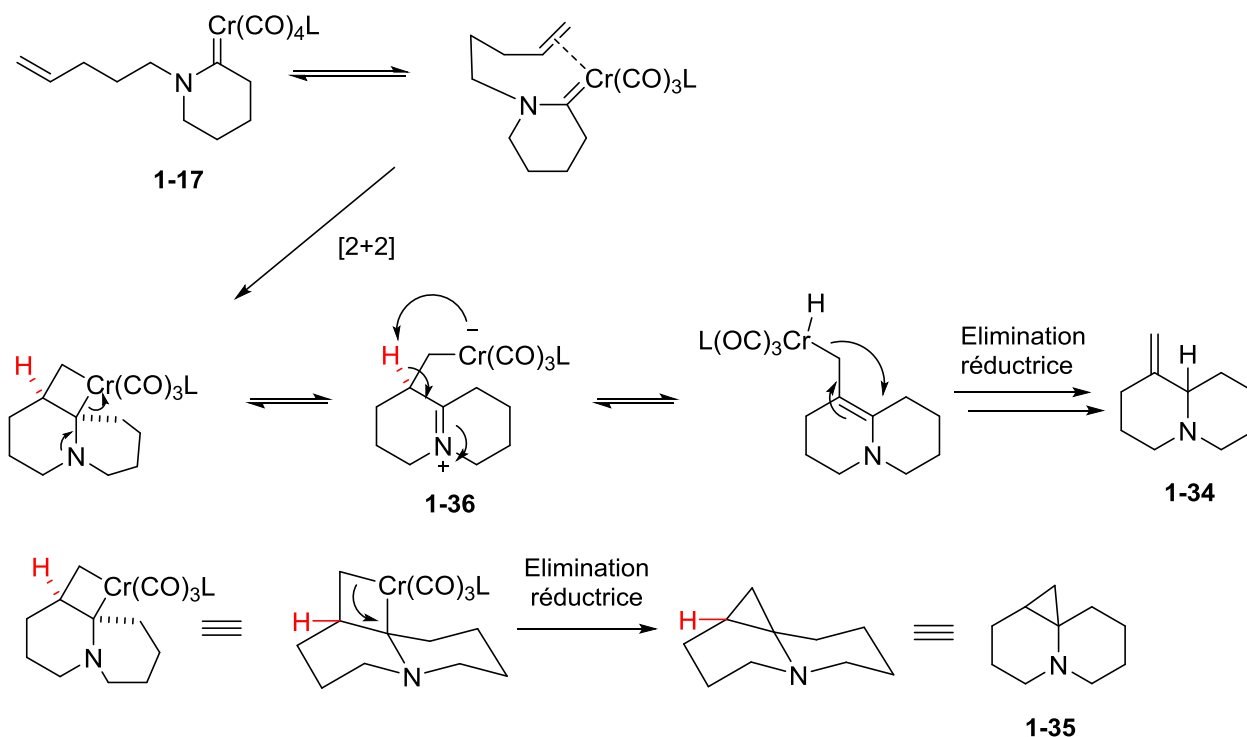


Schéma 16.

Comme le montre la figure 2, ces conditions ont amélioré sensiblement la pureté du mélange réactionnel brut. Nous avons observé expérimentalement la sublimation de l'excédent de chrome, sous forme du $\text{Cr}(\text{CO})_6$, sur le condensateur lors de l'utilisation de graphite combiné au solvant non aromatique. La méthode décrite à l'entrée 7 donne un mélange brut de réaction assez propre mais ne nous a malgré tout pas permis l'isolation du cycle azoté **1-34** après purification par chromatographie sur silice, ce qui nous pousse à conclure que le produit **1-34** est sensible au traitement à la silice.

Des méthodes de séparation par extraction acide-base, en profitant de l'amine tertiaire pour former un sel d'ammonium, ont été expérimentés avec divers acides (HCl, TfOH), mais malheureusement aucun sel n'a été détecté. Du produit de décomposition est observé après l'ajout d'une trop grande quantité d'acide. Le chrome en solution était en excès, il pourrait réagir avec l'acide et empêcher la formation du sel, ou bien l'amine elle-même est déjà liée au chrome²¹.

En dépit de tous nos efforts, l'alkaloïde final n'a jamais pu être isolé et caractérisé complètement.

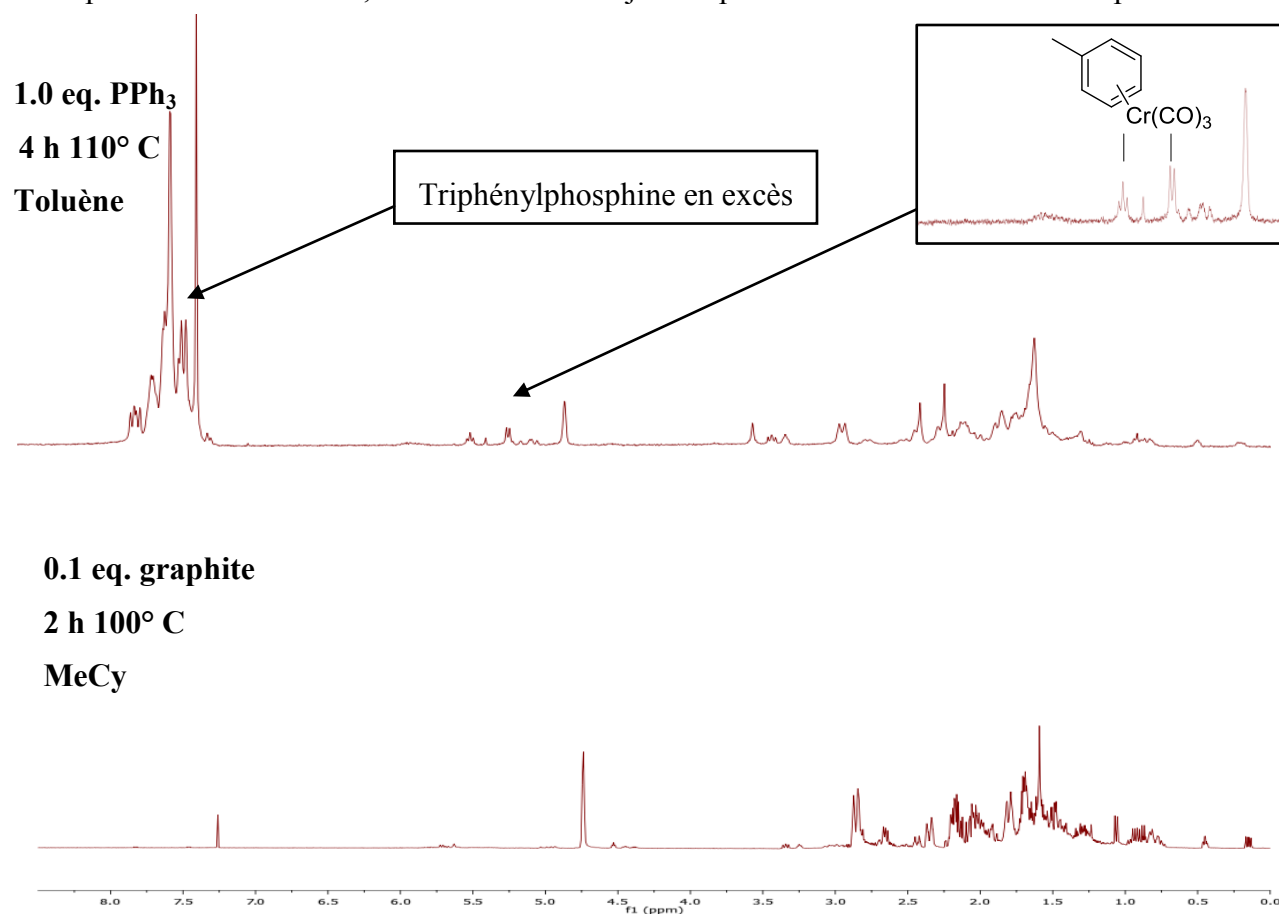


Figure 2. Evolution du produit brut réactionnel en fonction des conditions de réaction sur spectre RMN

¹H

I-5 Conclusion

Au vu de nos résultats, la réaction d'insertion formelle des AMCC α -carbonés a été moins performante et versatile, comparativement aux résultats lorsqu'un hydrogène est à cette position. Nos expériences ont été sans succès pour deux raisons : d'abord, la contrainte stérique a joué un rôle majeur lorsque la structure du substrat impose la formation d'un cycle à 5 lors de l'étape de cycloaddition-[2+2]. La barrière énergétique est trop importante pour accéder à l'intermédiaire métallocyclobutane, même dans des conditions de température et de pression élevées. L'autre argument majeur pour expliquer nos échecs a été l'impossibilité de purifier les quinolizidines observées sur le mélange brut réactionnel du fait de la forte instabilité de ces molécules.

Néanmoins le substrat **1-16**, précurseur de la (\pm)-lupinine, reste le plus fructueux de nos essais. Comme le détaille le chapitre suivant, divers moyens de stabiliser l'intermédiaire au noyau quinolizidine ont été envisagés, pour parvenir à une synthèse racémique viable de la molécule naturelle lupinine. Cette route servirait de modèle pour l'étude future de ligands chiraux, avec pour objectif le développement d'une synthèse énantiosélective de la lupinine.

Chapitre II - Utilisation de l'insertion C-H formelle dans la synthèse d'alkaloïdes: la lupinine

Un grand nombre d'alkaloïdes bicycliques possédant un noyau quinolizidine ou indolizidine (schéma 17) ont été isolés à partir de diverses sources naturelles, que ce soit des champignons, des insectes ou de sources marines^{22,23}. Les composés azabicycliques dits "lupin" sont la plus grande sous-catégorie parmi les espèces quinolizidiniques. Généralement connus pour leur grande toxicité, ils sont issus de plantes légumineuses de la famille des *Fabacées* et servent de mécanisme de défense à la flore contre les prédateurs²⁴. Parmi les quinolizidines d'origine naturelle connues, très peu ont démontré un intérêt thérapeutique ou pharmaceutique probant jusqu'à maintenant²⁵. Notre molécule d'intérêt, la lupinine, n'a révélé que très récemment ses propriétés inhibitrices de la glycation des protéines *in vitro* qui est un phénomène à l'origine de complications en stade avancé du diabète²⁶.

L'intérêt principal du développement de méthodes efficaces de synthèse de lupins est l'accès à une grande famille de molécules d'intérêt, voire beaucoup plus si cette méthode permet l'accès à d'autres sous-familles, par couplages ou alkylations subséquentes.

De nombreux laboratoires de chimie organique ont ainsi cherché à développer des méthodes synthétiques de cycles azotés. Le P^r. Michael a réalisé plusieurs revues d'envergure de 1986 à 2016 sur les synthèses d'alkaloïdes aux noyaux quinolizidines et indolizidines²⁷.

La lupinine et ses quatre isomères sont très populaires car structurellement très simples. Une revue de ces synthèses va nous permettre d'illustrer les forces et faiblesses de la réaction d'insertion formelle appliquée à la lupinine que nous souhaitons développer.

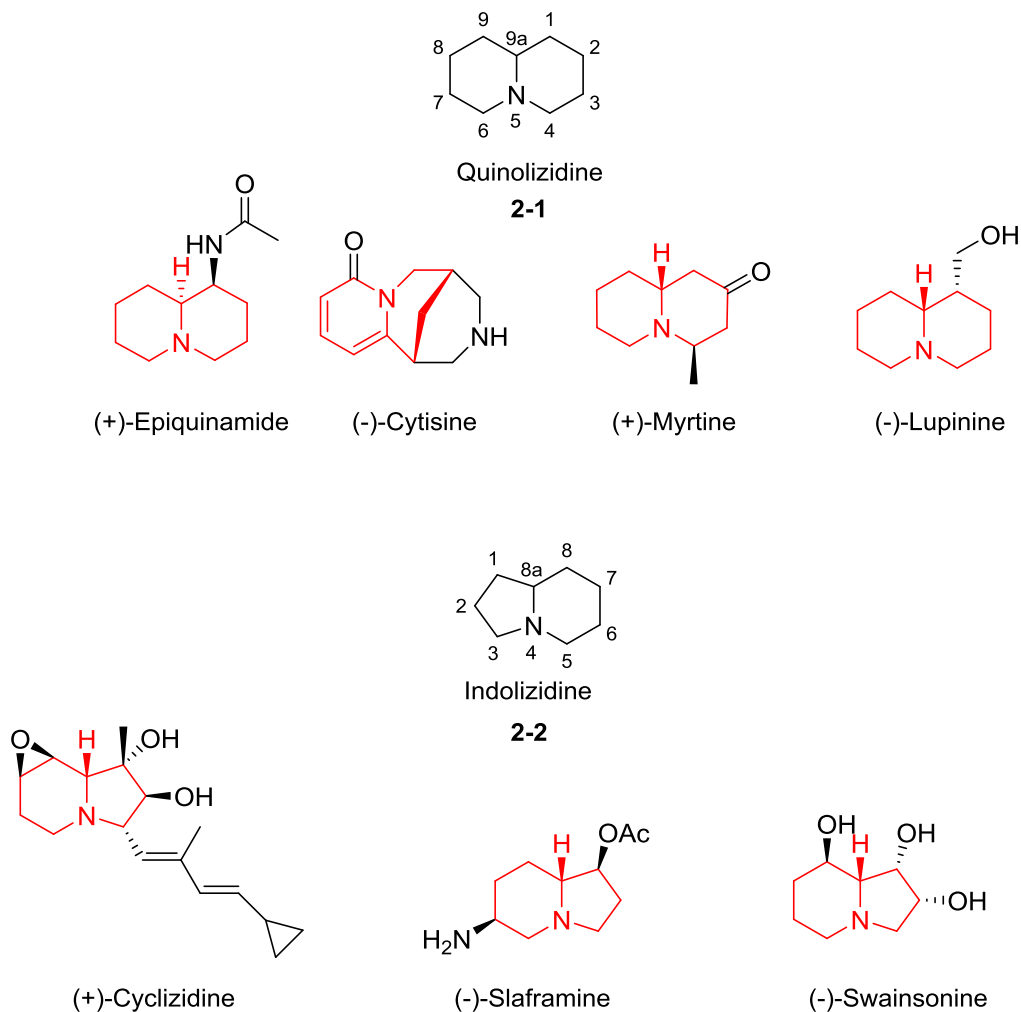


Schéma 17.

II-1 Différentes approches à la synthèse de la lupinine

Au vu de sa simplicité, le défi que présente cette synthèse réside principalement dans la méthode d'assemblage du bicyclic azoté et l'obtention des centres stéréogènes. La numérotation retenue pour les cycles de type octahydro-2*H*-quinolizidine **2-1** est celle du schéma 17 où le carbone de la jonction de cycle est numéroté 9a.

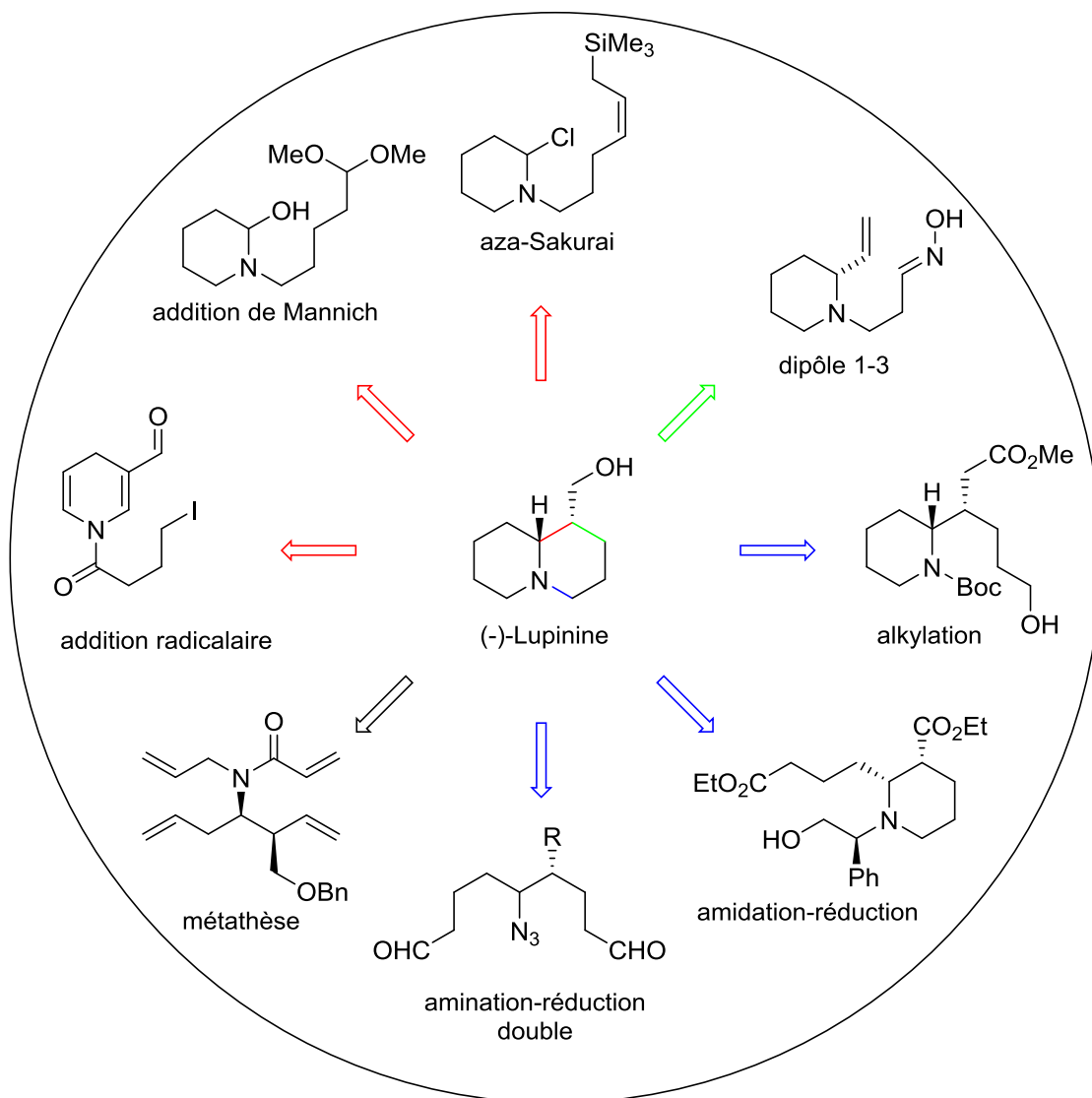


Schéma 18.

Ainsi que le présente le schéma 18, des manières très variées d'aborder la synthèse totale de la lupinine existent, dépendamment du lien ciblé pour la formation du bicycle azoté, mais aussi de la façon d'obtenir la stéréochimie. Les quelques synthèses présentées ci-dessous sont récentes et mettent en lumière la construction d'un de ces liens.

La construction la plus commune d'alcaloïdes azotés lupins est la création du lien C1-C9a par addition de type Mannich d'un nucléophile sur un cation acyliminium²⁸.

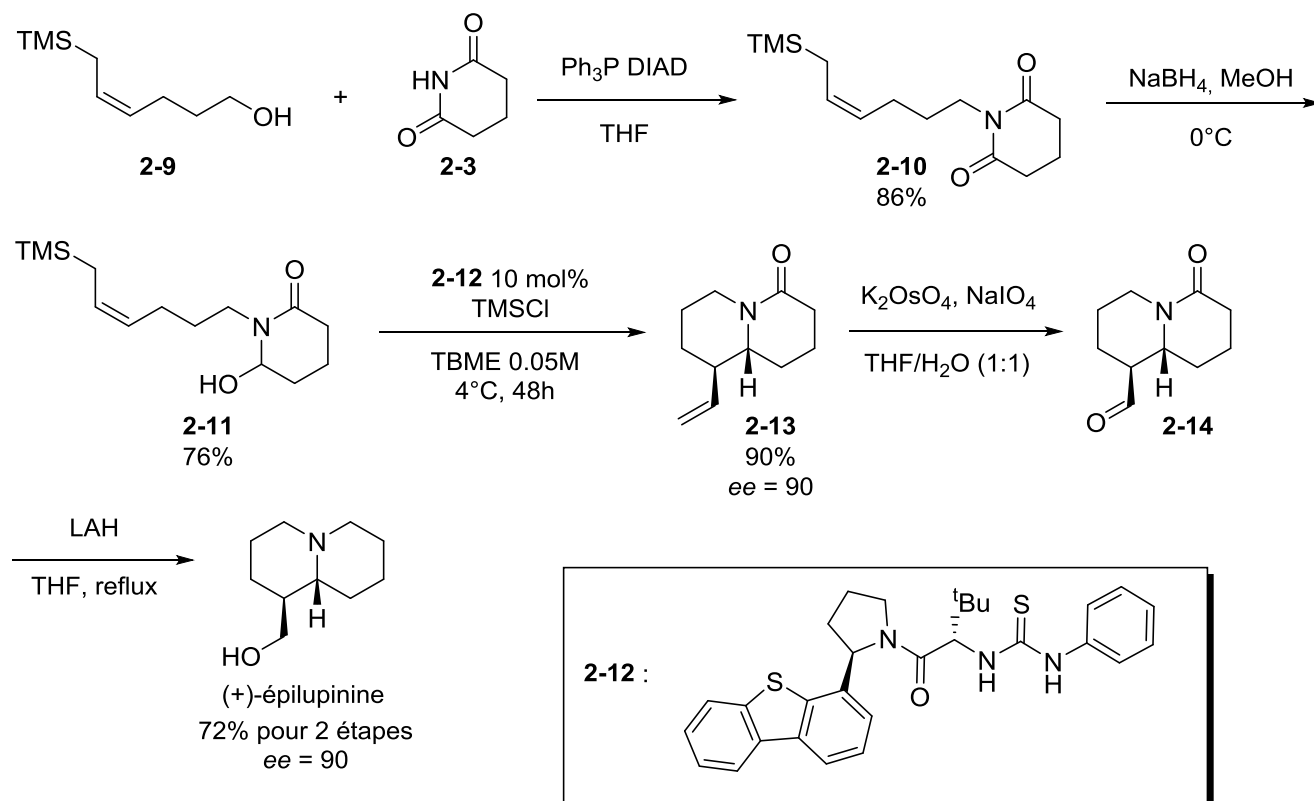


Schéma 20.

Une autre possibilité de cycliser par le lien C1-C9a de la quinolizidine est une cyclisation d'aza-Sakurai (schéma 20) développée dans sa version énantiosélective par Jacobsen³⁰. Ce dernier a utilisé une thiourée comme catalyseur chiral, mais aussi comme base de Lewis afin d'activer le vinylsilane. La synthèse a commencé par une réaction de Mitsunobu entre l'alcool **2-9** et la 2,6-pipéridinedione **2-3**, puis la réduction douce de l'imide **2-10**. L'énantiosélectivité de la réaction qui mène au bicyclic **2-13** a été obtenue par l'utilisation du catalyseur thiourée **2-12**. Cette réaction de Sakurai donne un rendement de et un *ee* de 90% d'un énantiomère du lactame **2-13**. Enfin, après oxydation de Lemieux-Johnson de **2-13** puis réduction de l'aldéhyde **2-14**, la (+)-épilupinine a été récupérée avec un rendement de 72% et un *ee* de 90%

Toujours dans la formation du lien C1-C9a, le cas plus rare d'une addition radicalaire a été décrite par Mangeney et son équipe (schéma 21) pour former la (-)-lupinine (et également la (+)-épilupinine)³¹. La stéréochimie provient de l'utilisation d'un produit naturel animal **2-15**. La cyclisation radicalaire de **2-17** a permis d'obtenir la quinolizidinone **2-18**, aisément réduite après deux étapes en (-)-lupinine avec un *ee* de 85%.

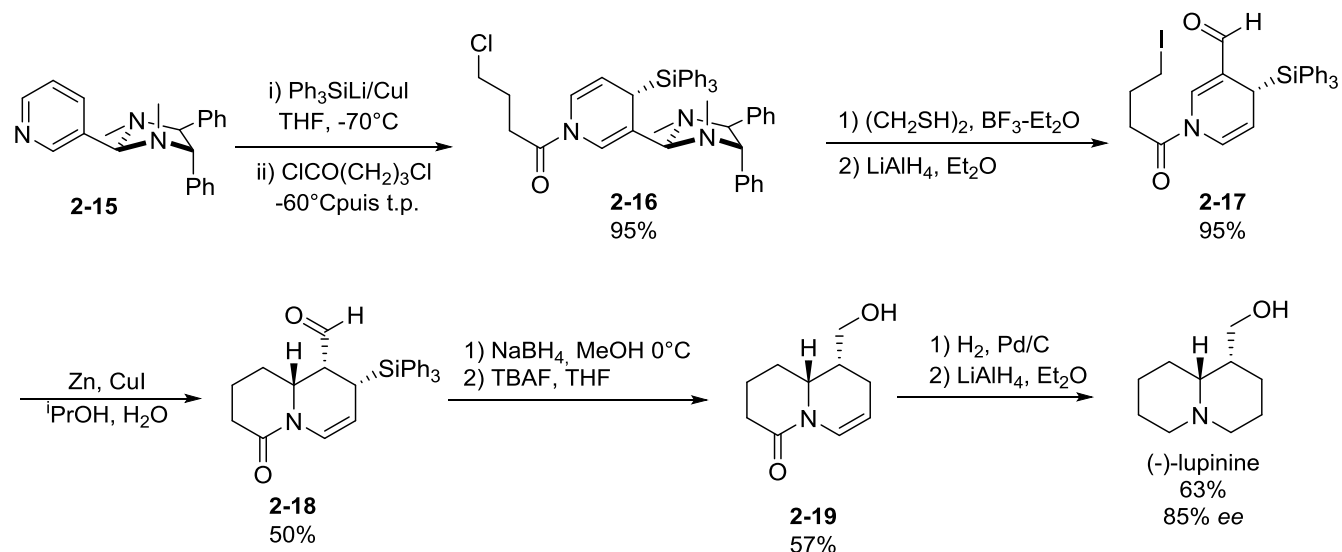


Schéma 21.

Une voie de synthèse des lupins couramment décrite est la formation du lien N-C4 en profitant des propriétés nucléophiles de l'amine pour réaliser une amination réductrice³², une alkylation³³ ou bien une réaction d'amidation³⁴.

La double hydroformylation développée par Airiau *et al.* en fait partie (schéma 22)³⁵. Tout d'abord une aldolisation de type Evans est réalisée en mettant l'oxazolidinone **2-20** en présence du 3-buténal. Un seul diastéréoisomère **2-21** de stéréochimie *syn* a été obtenu avec un rendement de 77%. Après le départ de l'auxiliaire chiral par ajout de LiBH_4 , un des alcools du diol **2-22** a été sélectivement transformé en azoture **2-23**.

L'azoture bis-homoallylique **2-24**, dont l'alcool a été protégé, subit ensuite une double hydroformylation par un mélange catalytique de rhodium(I) et biphephos, pour donner régiosélectivement l'azoture **2-25** avec un rendement de 76%. Sous l'effet du catalyseur de Pearlman, une réaction tandem de réduction de l'azoture/amination réductrice de la molécule **2-25** donne, après déprotection de l'alcool, la (+)-lupinine avec un rendement pour deux étapes de 66%.

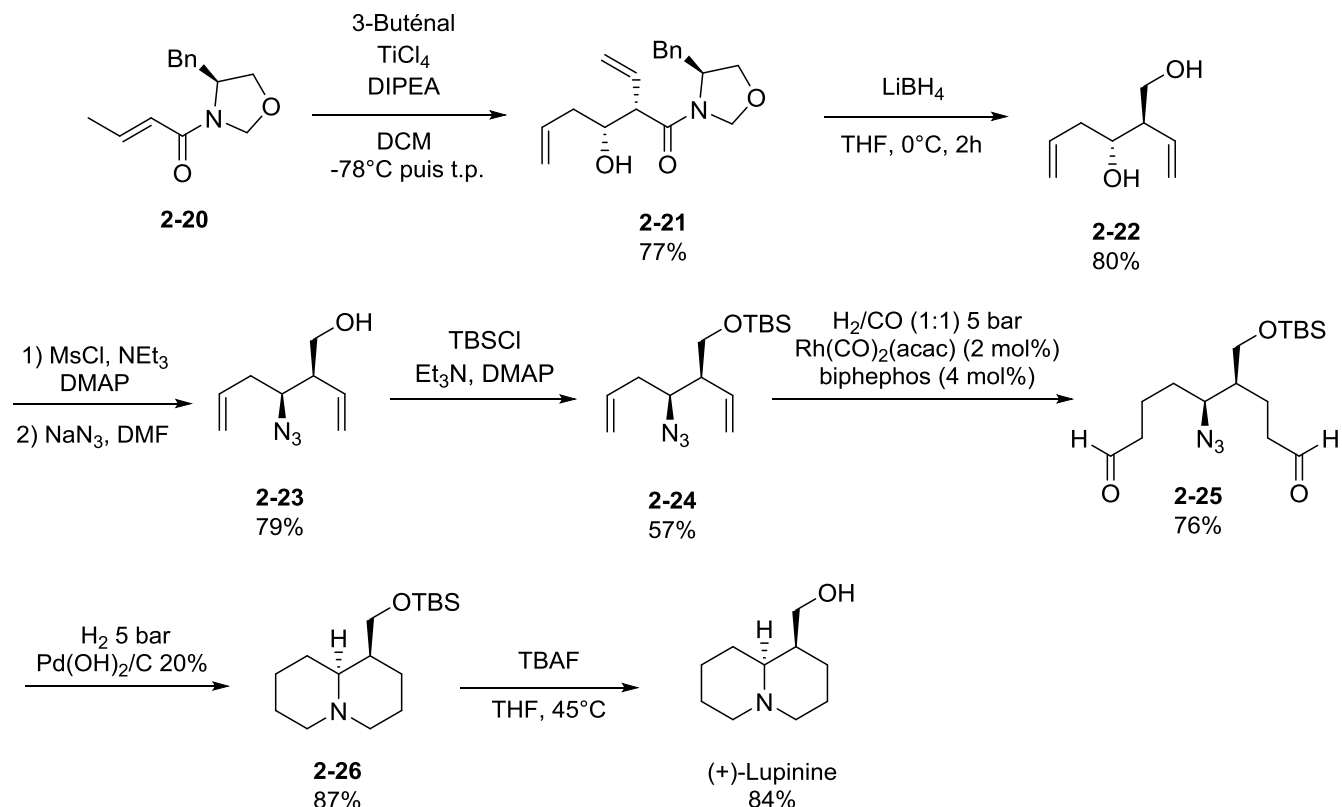


Schéma 22.

Enfin, derniers travaux intéressants, plusieurs équipes ont su mettre à profit les cycloadditions qui sont un outil performant de cyclisation en synthèse totale, comme Wang avec l'utilisation d'un dipôle 1-3³⁶, ou Sim *et al.* avec un réarrangement d'aza-Claisen³⁷.

Le cas le plus remarquable est le travail de Ma et Ni qui ont utilisé la métathèse par métaux de transition pour effectuer la synthèse des quatre stéréoisomères de la lupinine (schéma 23)³⁸. Le chemin synthétique débute par l'époxydation énantiosélective de Sharpless, formant l'époxyde **2-28**, dont les conditions vont déterminer lequel des isomères lupins sera obtenu en fin de synthèse (la (-)-lupinine ici présentée). Après alkylation par un réactif de Grignard d'un rendement de 69%, le diol **2-29** est protégé de manière orthogonale pour transformer l'alcool secondaire en azoture sur la molécule **2-31**. L'azoture est réduit et alkylé pour donner l'amide **2-33** avec 4 fonctions alcènes, prête pour la métathèse. Après 6h de reflux en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération, la double métathèse fournit 88% d'un mélange de **2-34a** et **2-34b** ainsi que 6% du sous produit **2-35** décrit comme le produit en forme

"d'haltère". L'hydrogénation et la réduction de **2-34a** et **2-34b** conduit à la même molécule, la (-)-lupinine, dont la structure est confirmée par cristallographie aux rayons X.

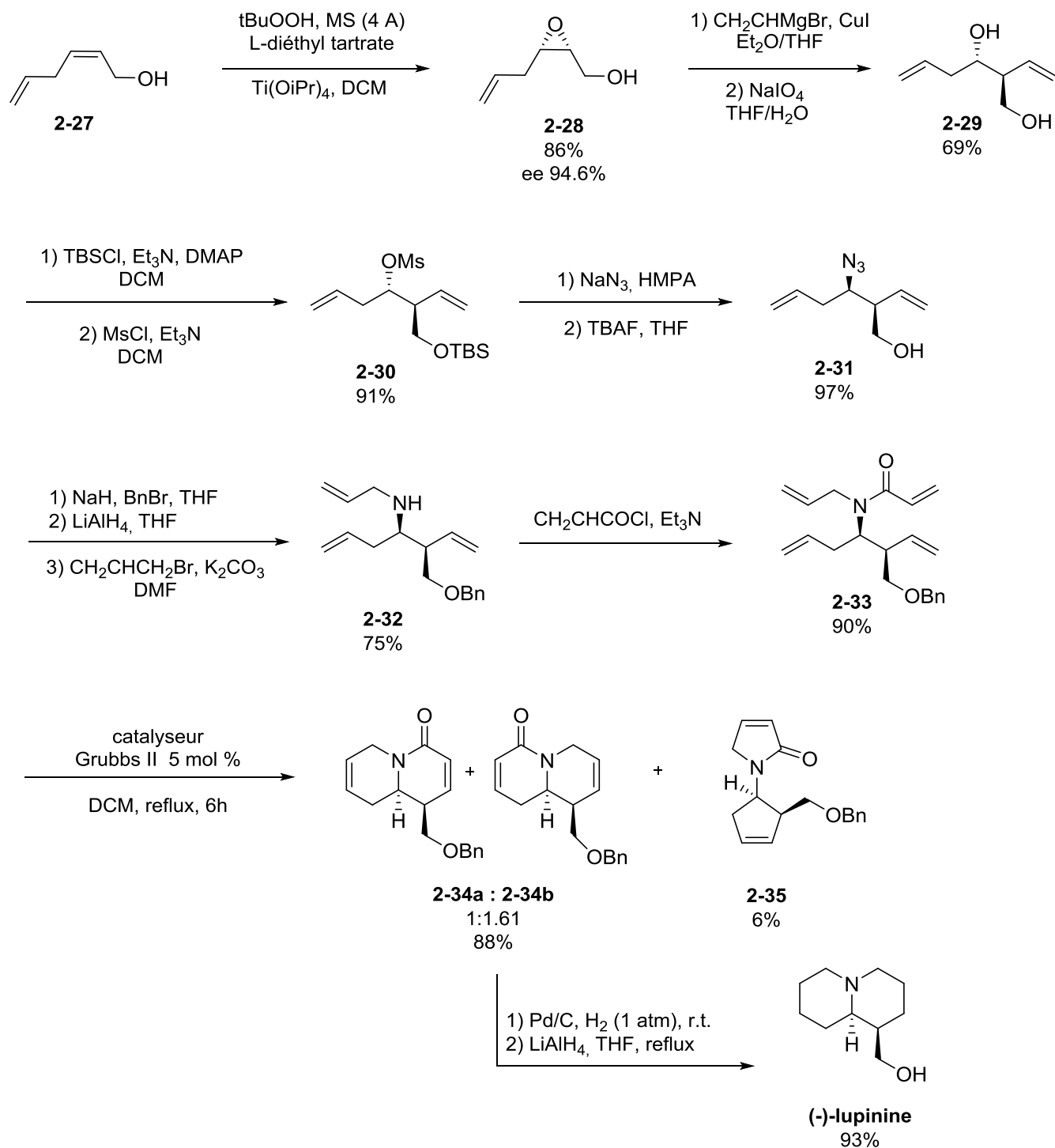


Schéma 23.

Au vu de la littérature, il est rare d'avoir une réaction de cyclisation énantiosélective pour construire les quinolizidines lupins, car il est plus aisé de fixer la géométrie avant au prix d'étapes supplémentaires. Cela représente un atout dans l'utilisation des aminocarbènes de chrome et de la réaction d'insertion formelle. L'autre avantage par rapport notamment aux réactions de type Mannich publiées est que la fonction nécessaire pour initier la cyclisation est un alcène neutre, moins contraignant d'un point de vue synthétique.

II-2 Plan de synthèse

Notre plan de synthèse de la lupinine est identique à la synthèse de la molécule **1-34** (schéma 24). L'étape manquante nécessaire est la formation de l'alcool en bout de chaîne à partir de la fonction alcène. La méthode usuelle est l'hydroboration puis l'oxydation de la liaison double.

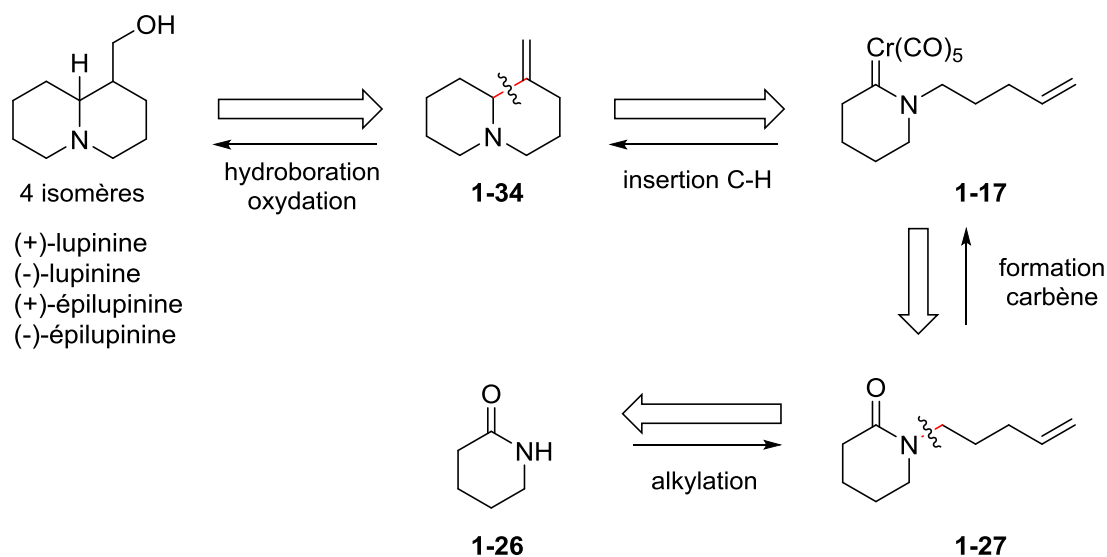


Schéma 24.

Comme vu précédemment, l'alcène **1-34** est instable en conditions de purification et se dégrade rapidement. Des essais d'hydroboration ont été effectués directement après la cyclisation de l'aminocarbène de chrome, après avoir préalablement filtré les impuretés solides de chrome sur coussin de Célite®.

Le produit brut de la réaction de cyclisation a été mis en présence de 9-BBN au goutte à goutte, suivi de l'addition de BH_3 , le borane servant à stabiliser l'alcène **1-34** sous forme de sel¹⁹, et le 9-BBN permettant l'hydroboration régiosélective de l'alcène (schéma 25). Après une perte conséquente de masse (50%) au cours de la purification par chromatographie flash, cinq produits ont été récupérés. Le produit majoritaire a été identifié comme étant le sel de bore du cyclopropane **2-38**. Les alcools **2-36** et **2-37** ont été caractérisés comme la molécule souhaitée mais n'ont malheureusement été récupérés qu'en quantité infime (3% global), en sachant qu'une étape supplémentaire est nécessaire pour arriver à la (\pm)-lupinine. Deux autres sous-produits de la réaction, avec un décompte de carbones inférieurs aux molécules envisagées, ont été formés sans pouvoir être formellement identifiés.

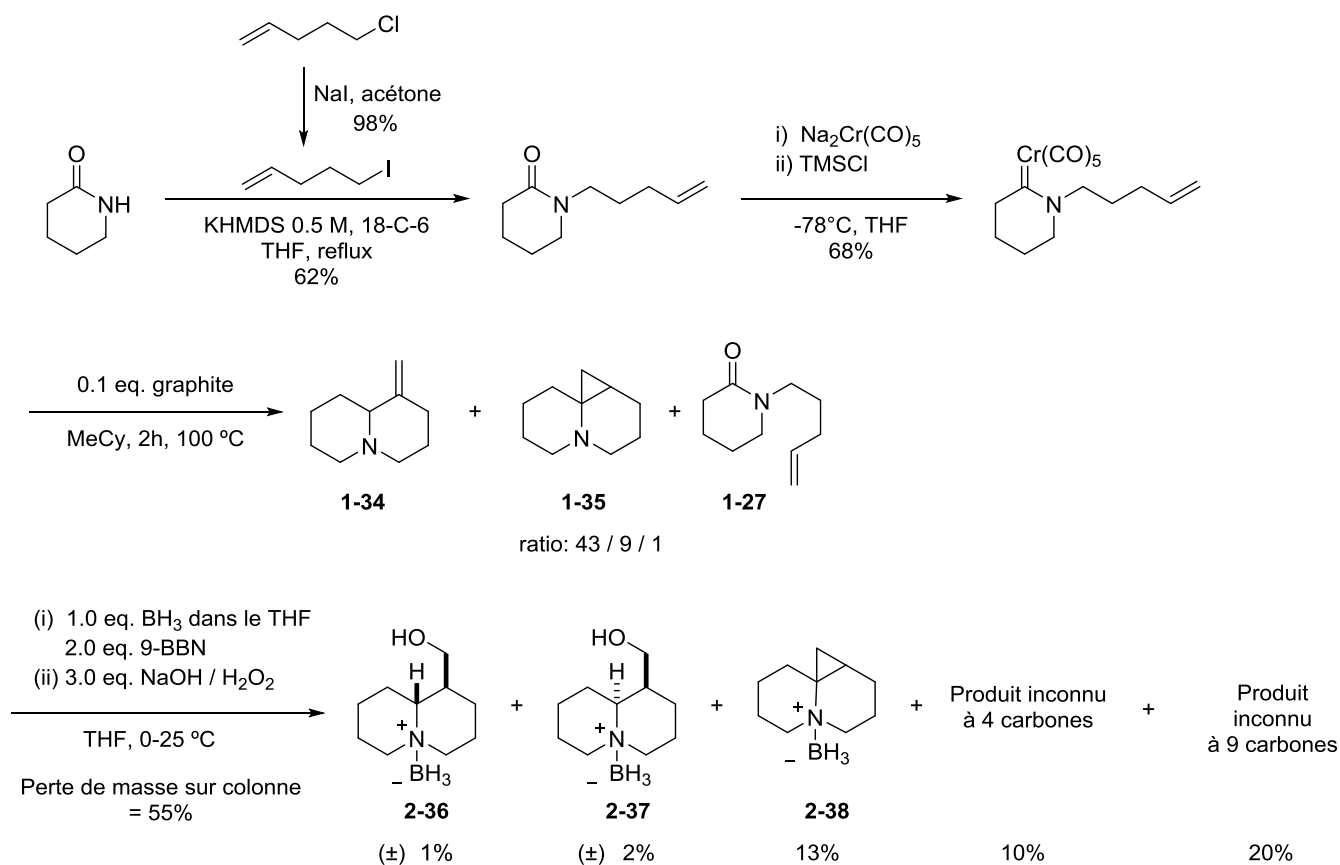


Schéma 25.

Dans l'optique du développement de la synthèse totale de la lupinine, ce résultat nous est apparu comme problématique, car une quantité importante d'AMCC et donc de Cr(0) serait nécessaire à l'obtention du

produit. En outre, l'objectif de développer et de tester divers ligands chiraux pour l'étape de cyclisation serait complexifié par l'utilisation d'une réaction en trois étapes à bas rendement.

II-3 Cyclisation sur des alcènes variés

Le scénario envisagé pour la suite du projet fut le suivant: trouver une manière alternative de former la lupinine tout en explorant la portée de notre cyclisation sur des alcènes variés. En effet jusqu'à présent, dans le cas d'insertion C-H formelle, les substrats principalement étudiés ont été des alcènes neutres, menant au produit d'insertion C-H, alors que alcènes conjugués (Ph, CO₂Me) donnaient des énamines (schéma 26). Aucun cas de groupement donneur n'avait été essayé, ni d'atomes non carbonés adjacent à l'alcène.

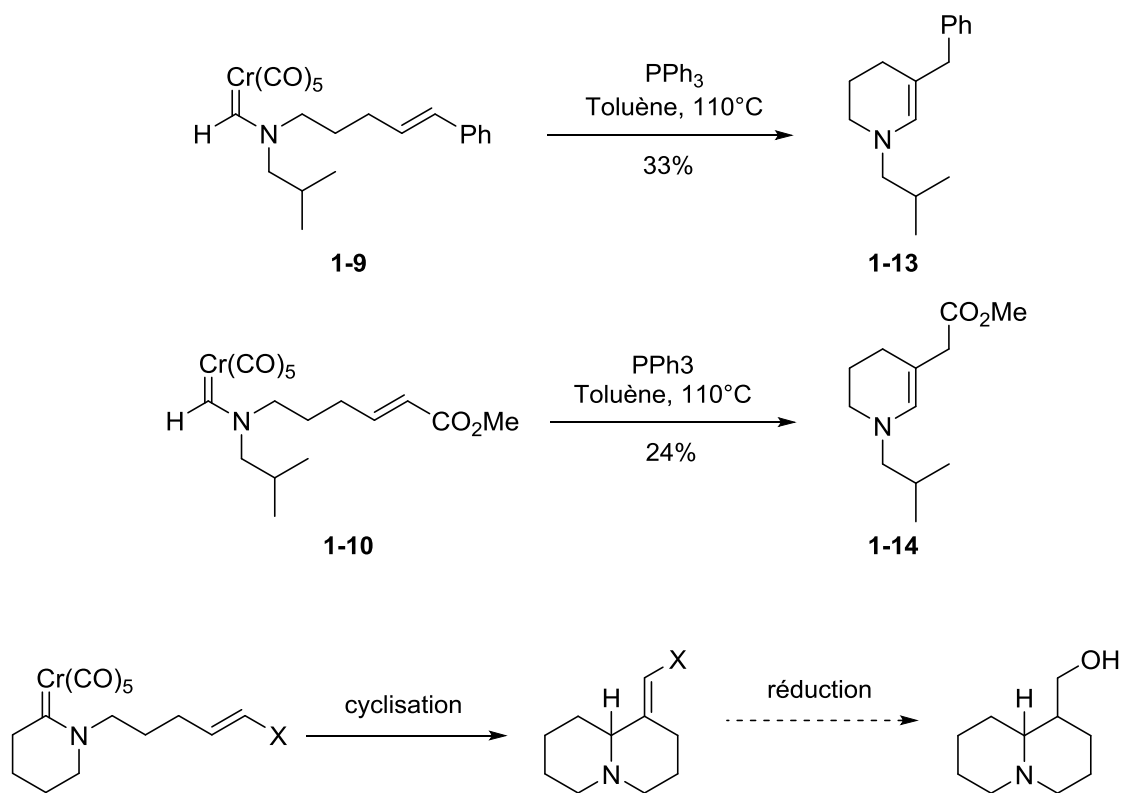


Schéma 26.

Nous avons donc envisagé la présence d'un groupement X sur l'alcène, avec trois critères pour celui-ci : être une fonction alcool cachée, être un stabilisateur de l'alcène exocyclique formé *in fine*, et être une

cible non étudiée précédemment. Quatre substrats (figure 3), répondant à ces critères, ont été choisis synthétisés, puis mis à l'essai de la réaction de cyclisation.

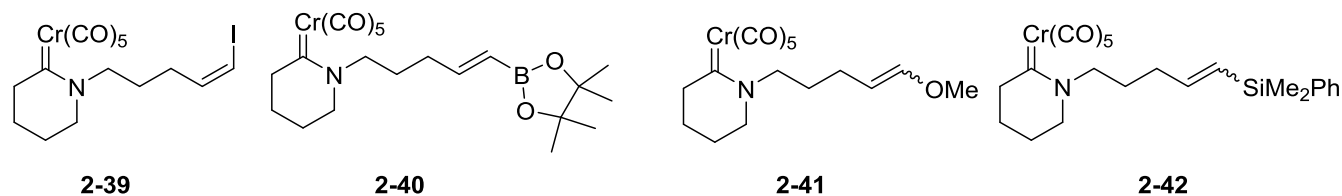


Figure 3. Substrats cibles pour les essais de cyclisation.

La synthèse du vinyliodure **2-39** part du lactame **1-27** soumis aux conditions d'ozonolyse, puis l'aldéhyde **2-43** ainsi formé subi une condensation de Wittig pour former l'alcène **2-44**, de géométrie *Z* majoritairement, avec un rendement de 59% (schéma 27)^{39,40}.

Sa transformation en aminocarbène de chrome a malheureusement donné un liquide noire orangé, contrairement au orange "Crush[®]" habituel observé dans les bruts de synthèse d'AMCC, et l'obtention du carbène vinyliodure **2-39** n'a pu être confirmée. L'hypothèse envisagée est la libération de diiode dans le milieu au cours de la synthèse, nuisant à la formation du carbène, probablement par réaction d'oxydation.

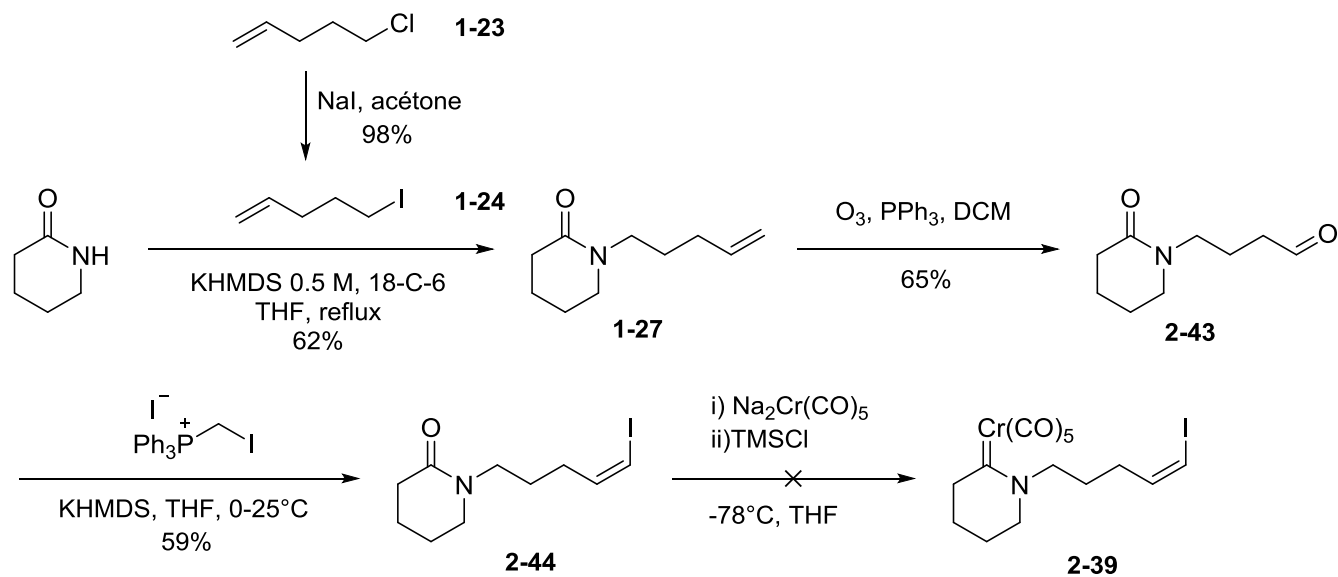


Schéma 27.

Pour arriver au vinylborane **2-40**, l'alcyne **2-47** a été initialement préparé par alkylation de la pipéridin-2-one, avec un rendement de 52% (schéma 28). Les essais d'hydroboration en utilisant le pinacolborane se sont révélés infructueux, la présence d'amide pourrait être un frein à la réaction d'hydroboration⁴¹.

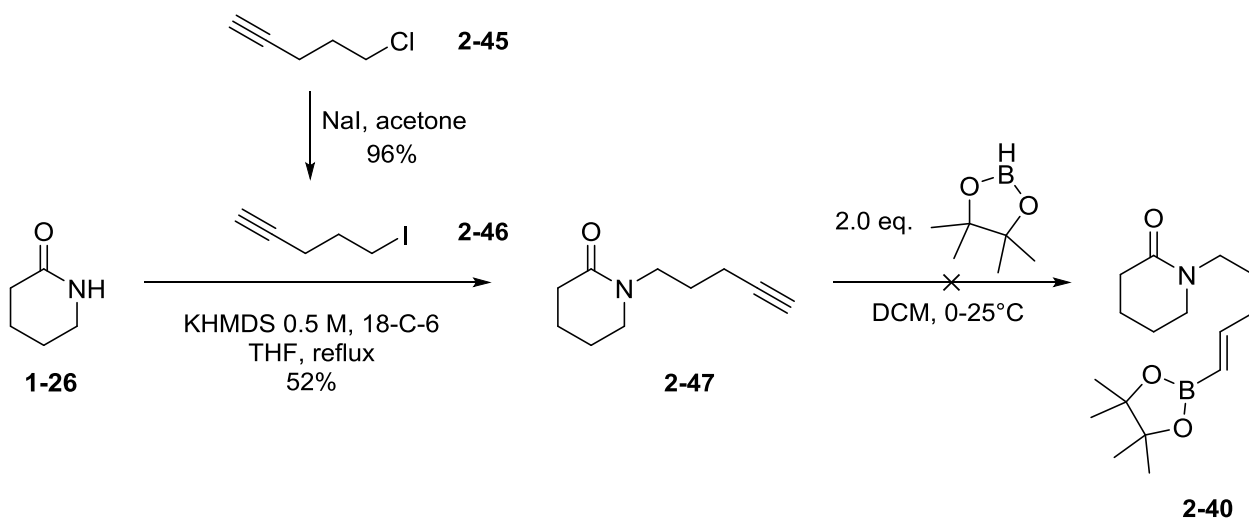


Schéma 28.

La préparation de l'intermédiaire vinyléther **2-41** passe par l'homologation de l'aldéhyde **2-43** (schéma 29) par réaction de Wittig avec du KHMDS et du $\text{Ph}_3\text{PCH}_2(\text{OMe})\text{Cl}$ pour former le vinyléther **2-48** avec 50% de rendement (rendement corrigé pour la contamination par l'oxyde de triphénylphosphine)⁴². Le mélange des deux diastéréoisomères, difficilement séparable, est soumis aux conditions de formation des AMCC d'Hegedus pour former les espèces **2-41a** et **2-41b** dans un excellent rendement de 88%. La transformation de la fonction amide en aminocarbène de chrome a rendu la séparation beaucoup plus aisée et a permis l'isolation et la caractérisation des deux diastéréoisomères.

Mis sous reflux dans le toluène, les deux AMCC ont formé exclusivement la molécule **2-48** issue de l'oxydation du produit de départ. Nos hypothèses sont que la réaction de cyclisation est défavorisée face à celle d'oxydation par l' O_2 , qui serait présent en traces minimales malgré notre processus de gel-dégel, ou bien qu'il y a formation d'espèces oxydantes dans le milieu par dégradation du vinyléther. Le premier essai de cyclisation sur des alcènes substitués par un groupement donneur semble donc indiquer qu'ils ne sont pas bien tolérés dans les conditions de réaction.

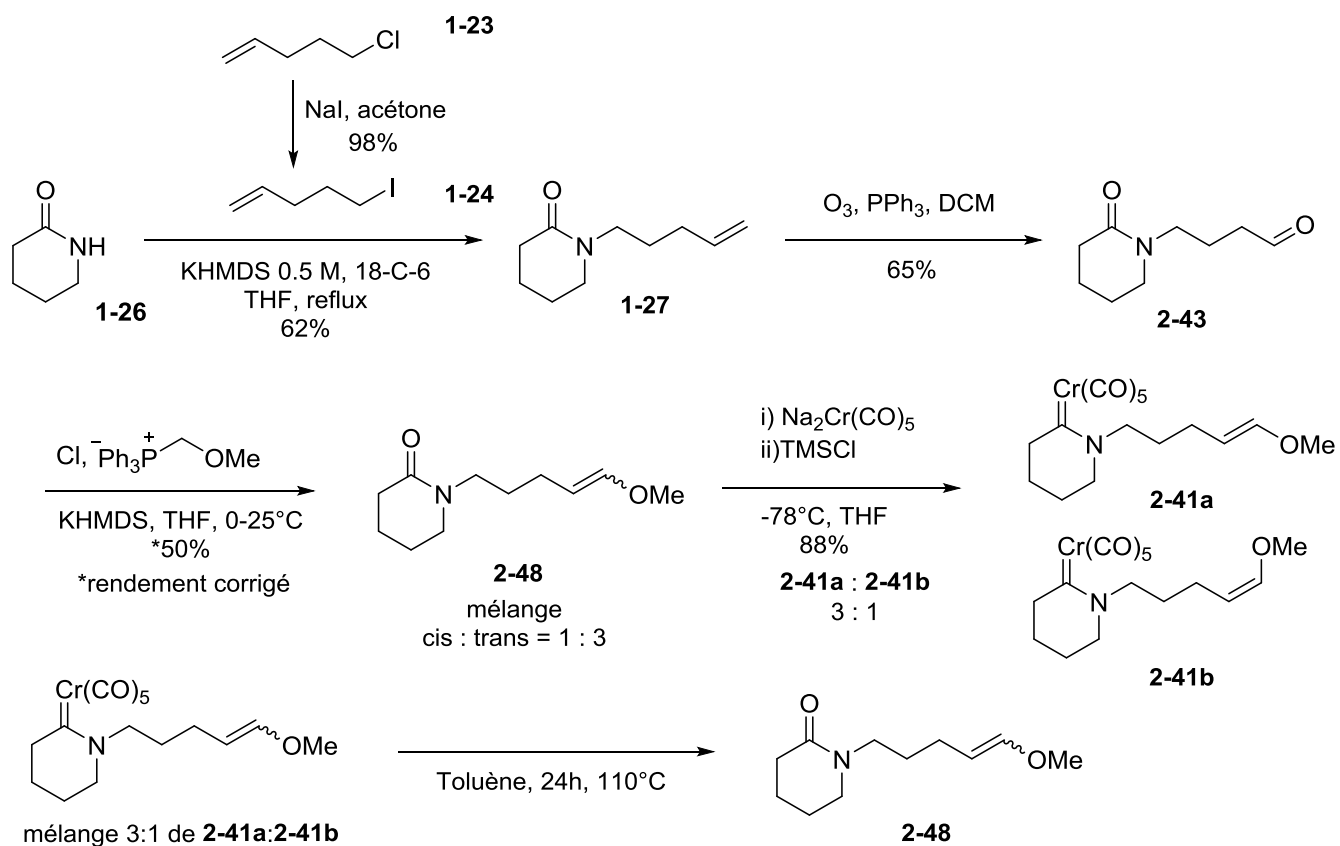


Schéma 29.

Comme détaillé dans le schéma 30, la synthèse du substrat vinylsilane **2-42** passe par la réutilisation du lactame **2-47** qui subit, cette fois, une hydrosilylation sélective avec le catalyseur de Wilkinson $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ pour mener préférentiellement au β -vinylsilane selon la méthode de Mori⁴³. Les conditions de réaction sont sensées mener exclusivement au stéréoisomère *Z* mais un mélange *cis:trans* de 1.3:1 a été obtenu lors de notre premier essai.

Les carbènes de chrome **2-42a** et **2-42b** ont ensuite été obtenus avec un rendement de 76% et aisément séparés. Cette réaction d'insertion formelle de ces deux espèces a donné après la purification trois huiles oranges, dont le rendement combiné est de 25%. Les molécules **2-50**, **2-51** et **2-52** ont été isolées par purification sur colonne de silice. Cette fois-ci contrairement à l'amine allylique **1-34**, les amines **2-50** et **2-51** sont stables dans les conditions de purification.

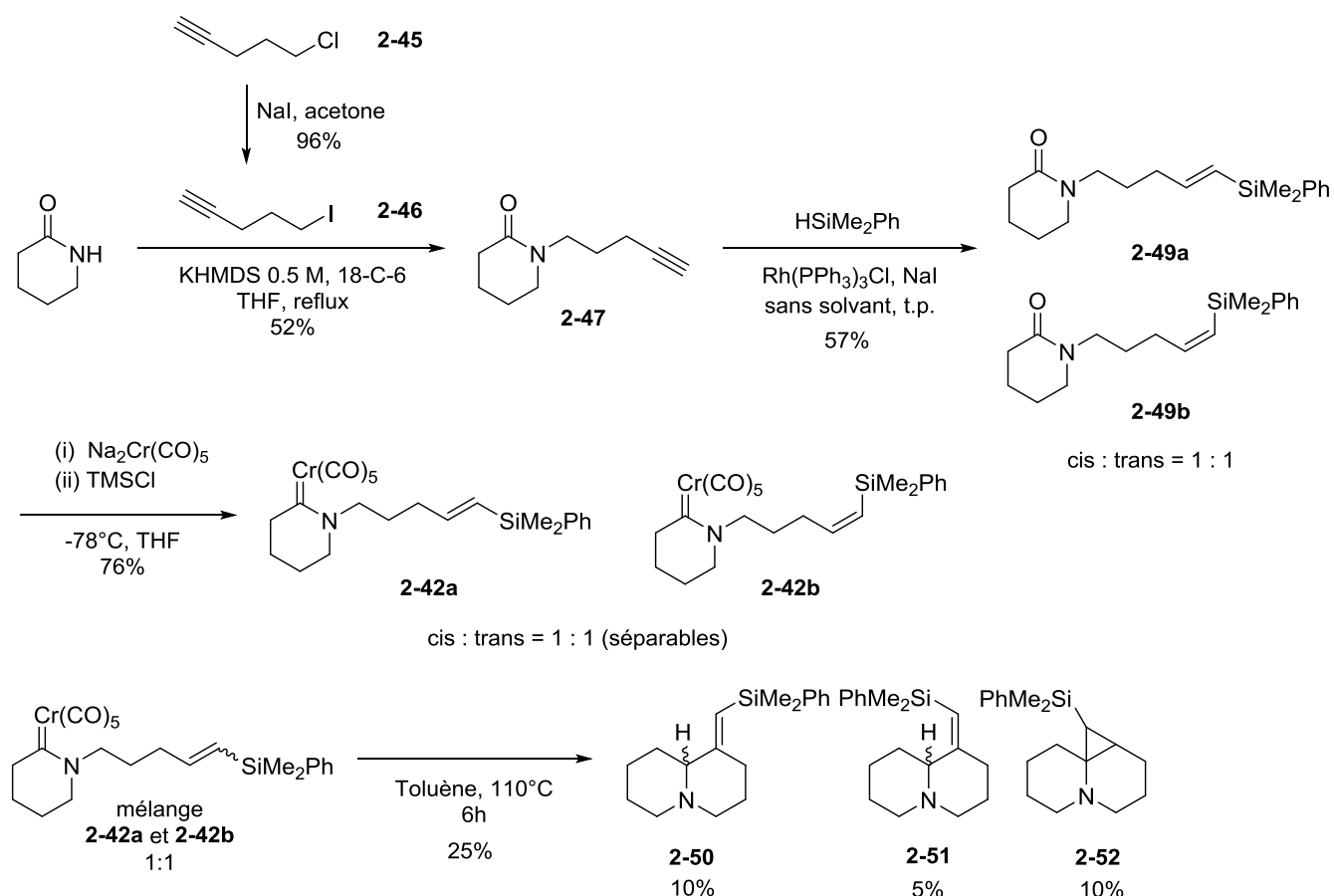


Schéma 30.

La seule différence entre les deux alcènes **2-50** et **2-51** est la géométrie de cette dernière fonction. Des tests d'identification par RMN ^1H NOESY ont été effectués pour déterminer la géométrie des isomères mais aucune différence n'a été observée. En attente d'une détermination dans le futur, nous supposons par la suite que les espèces **2-50** et **2-51** sont telles que dessinées sur le schéma 30 à des fins de simplification.

Sur les quatre derniers carbènes testés, le groupement silane est le seul à avoir supporté la cyclisation, grâce à leur faible réactivité mais aussi nous pensons grâce à la longueur des liens C-Si (186 pm contre 153 pm pour un lien C-C) qui doit jouer sur la facilité de l'approche entre l'alcène et le carbène de chrome.

La synthèse à partir du vinylsilane sera donc le chemin préférentiel pour l'obtention de la (\pm)-lupinine mais aussi un outil pour l'étude des réactions de β -élimination à partir d'aminocarbènes de chrome.

II-4 Optimisation de l'hydrosilylation sur un lactame avec fonction alcyne

L'étude de l'influence de la géométrie du vinylsilane ainsi que l'isolation du cyclopropane lors de l'insertion C-H formelle a imposé la préparation de plus grandes quantités d'intermédiaires. Une optimisation de l'étape d'hydrosilylation est donc présentée.

Il y a deux méthodes d'hydrosilylation par le catalyseur de rhodium, détaillées dans les recherches de Mori, pour obtenir le vinylsilane *E* ou *Z* de manière stéréosélective. Comme décrit sur le schéma 31, la différence entre la formation préférentielle des stéréoisomères implique le prétraitement du catalyseur métallique et du silane pendant 2h à température ambiante pour obtenir l'alcène de géométrie *Z* majoritaire, alors que c'est l'alcène de géométrie *E* qui est obtenu lorsqu'il y a ajout simultané des réactifs.

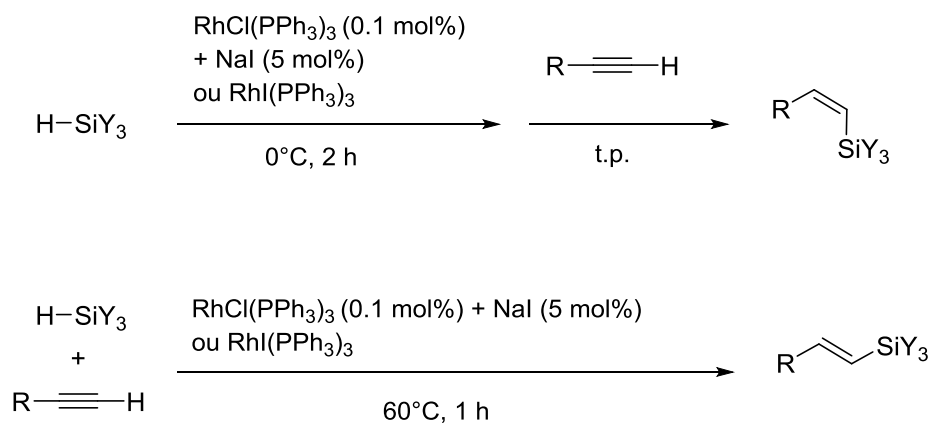
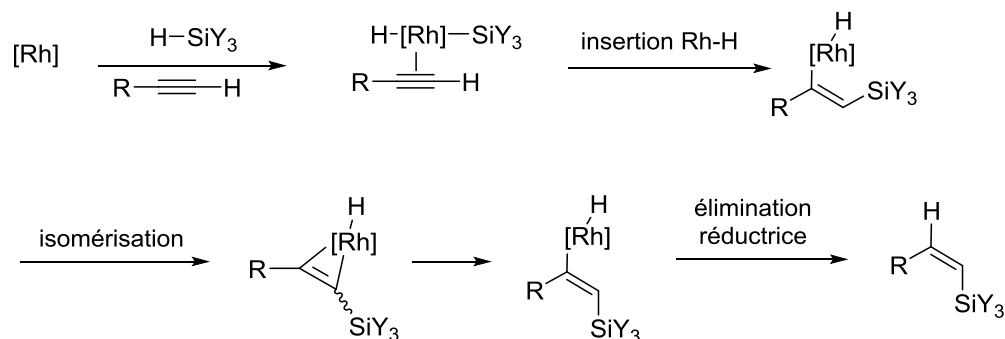


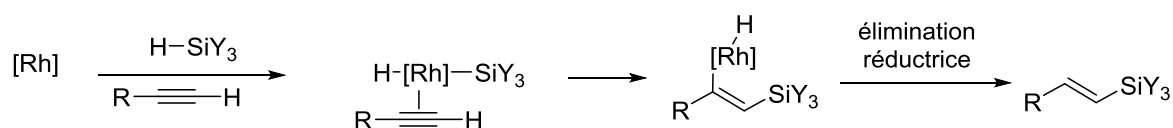
Schéma 31.

Le mécanisme de formation de l'espèce de géométrie *Z* passe par un métallacyclopropène intermédiaire comme suggéré par Crabtree⁴⁴ ou Trost (schéma 32)⁴⁵. De son côté l'espèce de géométrie *E* se forme par l'élimination réductrice rapide de l'intermédiaire silyl-métal d'après ce qui est écrit dans la littérature⁴⁶, mais les travaux antérieurs de Mori prouvent qu'il y a isomérisation du vinylsilane de géométrie *Z* en vinylsilane de géométrie *E* en présence d'une quantité catalytique de Rh(PPh₃)₃Cl et de silane⁴⁷. Le prétraitement entre le silane et le catalyseur métallique, décrit dans la procédure de cis-hydrosilylation, formerait ainsi un inhibiteur de l'isomérisation et donc de la réaction de formation du vinylsilane de géométrie *E*.

Mécanisme isomère Z (Crabtree)



Mécanisme isomère E (Takeuchi)



Mécanisme isomère E (Mori)

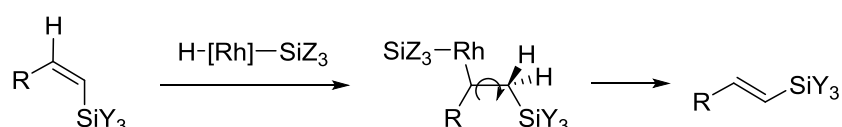


Schéma 32.

Lors des essais d'hydrosilylation avec le lactame **2-47**, le vinylsilane de géométrie *Z* majoritaire n'a jamais été obtenu dans les conditions décrites par Mori, seulement des mélanges isomériques (schéma 33a). À l'inverse, les conditions d'obtention de l'isomère de géométrie *E* nous ont donné un très bon ratio *Z:E* de 1:10, mais le caractère stéréosélectif de la réaction semble limité à des quantités de produit de départ inférieures à 1g (schéma 33b). Au delà de cette quantité, il n'a été observé que des mélanges avec un moins bon ratio. L'augmentation de l'échelle de la réaction joue probablement sur l'ajout simultané des réactifs qui semble critique pour la sélectivité.

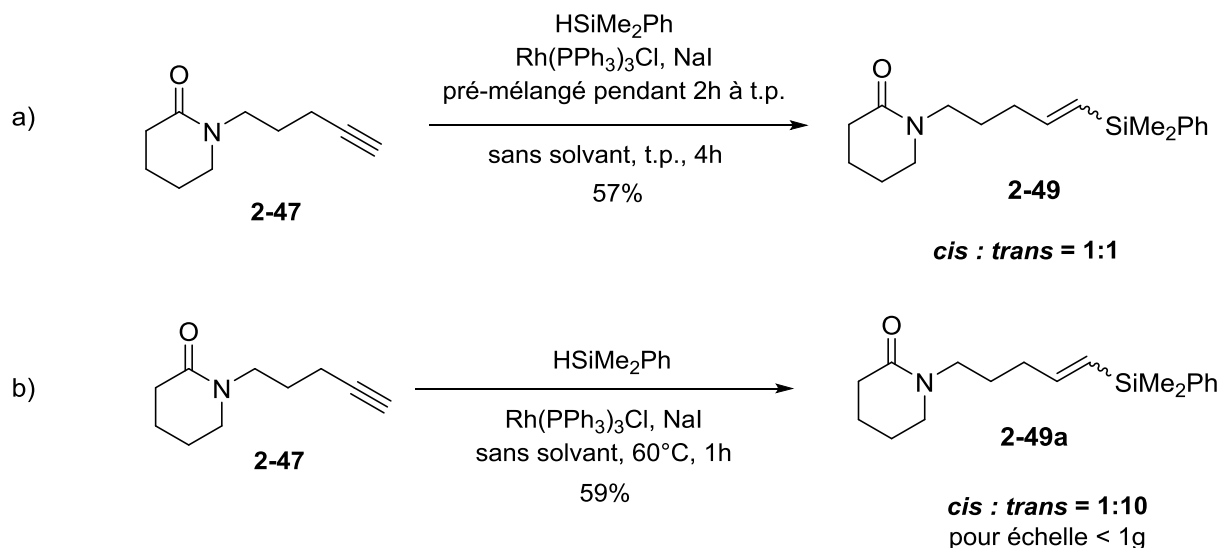


Schéma 33.

Une autre façon d'accéder aux vinylsilanes de géométrie *E* a été d'utiliser un catalyseur de platine⁴⁸. La réaction a été diastéréosélective mais malheureusement peu régiosélective, car une quantité non négligeable de produit de silylation β est obtenue (schéma 34). Dans le vocabulaire des hydrosilylations, le produit de silylation α correspond au régioisomère où le silicium se place en bout de chaîne, tandis que le β correspond à celui où il se place sur le carbone le plus substitué.

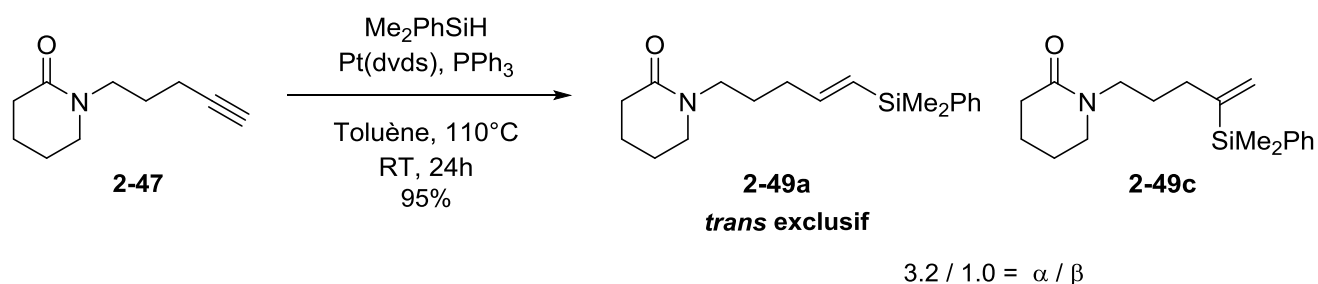
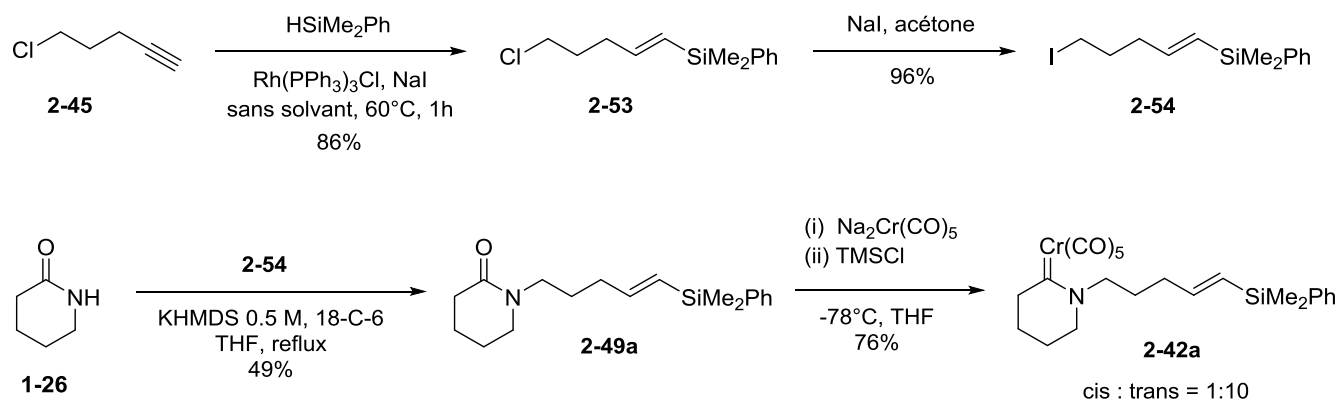


Schéma 34.

Autre inconvénient de cette méthode, le rendement de la réaction de formation du carbène **2-42** a été fortement réduit (passant de 76% à 25%) lorsque le réactif de départ provient d'une hydrosilylation par catalyseur de platine. Notre hypothèse est que des métaux sont encore présents malgré la purification du lactame sur colonne de silice, et engendrent des problèmes de conversion lors de la formation du carbène.

Suite à ces déboires, il a été décidé de revenir à la procédure classique de Mori, en répétant les réactions plusieurs fois pour obtenir des quantités suffisantes des isomères **2-42a** et **2-42b**. Pour augmenter le rendement global, l'hydrosilylation a été effectuée sur l'alcyne **2-45** de départ au lieu du lactame **2-47** (schéma 35). Le rendement a été sensiblement meilleur (de 59 à 86%) et, point positif, le produit **2-54** est ainsi purifiable par simple filtration. Le reste de la synthèse identique à la précédente en utilisant l'iodure **2-54** fait par réaction de Finkelstein sur le chlorure **2-53**.



II-5 Etudes mécanistiques de la β -élimination et influence de la géométrie de l'alcène

Afin d'observer l'influence de la stéréochimie du carbène de départ, plusieurs essais de cyclisation des vinylsilanes **2-42a** et **2-42b** (géométriquement purs) ont été effectués au reflux du toluène (schéma 36).

Aux entrées 1 et 2 du tableau 4 nous avons rapporté les résultats de la thermolyse d'un mélange 1:1 des vinylsilanes **2-42a** et **2-42b**. Les résultats étaient encourageants, une thermolyse de 6h donnant un rendement en produits de 25% (entrée 1) et une thermolyse de plus longue durée donnant un rendement décent de 54%. Chacun des aminocarbènes de chrome a formé de façon diastéréospécifique une des deux amines (entrées 3 et 4). Bien que la configuration des amines **2-50** et **2-51** n'ait pu être définie, le mécanisme d'Hegedus et le mécanisme prédictif que nous avons établi sont comparés afin de comprendre la diastéréospécificité observée.

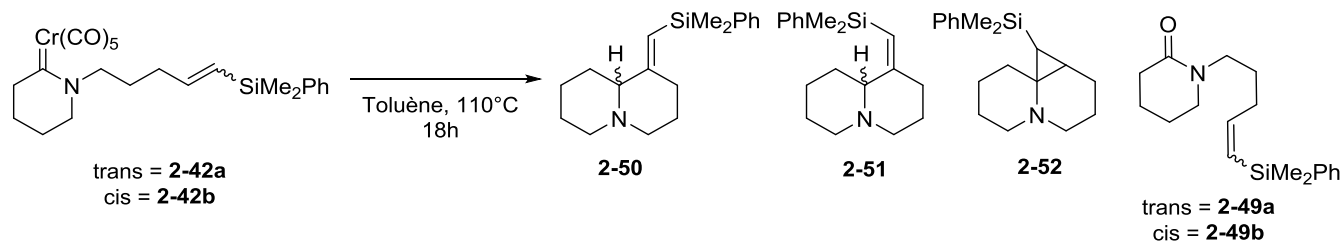


Schéma 36.

Tableau 4. Influence de la stéréochimie du carbène sur la cyclisation

Entrée	Ratio 2-42a:2-42b	Conditions	Ratio 2-50:2-51	Ratio 2-52: (2-50+2-51)	Rendement total
1	50:50	Toluène 6h, 110°C	68:32	20:80	25%
2	55:45	Toluène 18h, 110°C	70:30	20:80	54%
3	99:1	Toluène 18h, 110°C	90:10	5:95	38%
4	1:99	Toluène 18h, 110°C	1:99	29:71	Non isolé ^a
5	99:1	MeCy + graphite 2h, 100°C	99:1	8:92	15%

a) Ratios déterminés par RMN ¹H sur le produit brut.

La β -élimination d'un proton dans un système métallacyclobutane a déjà été prédit dans divers exemples⁴⁹, même si l'alignement du lien M-C-C-H en *syn*-coplanaire est rendu difficile. La présence de trois cycles dans l'intermédiaire **A** rend la structure rigide et l'alignement des liens encore plus difficiles (schéma 37). Il n'est pas facile d'expliquer cette diastéréospécificité, mais nous présenterons deux alternatives mécanistiques possibles.

La β -élimination du proton étant antipériplanaire, une base externe est nécessaire. L'absence de preuve de son existence fait de ce mécanisme le moins probable des deux proposés. Dépendamment du lien métal-carbone brisé au cours de l'élimination, les deux intermédiaires **B** et **C** peuvent se former, et ne conduiraient pas au même diastéréoisomère final (respectivement les produits **2-50** et **2-51**). Il faudrait ainsi une grande différence de vitesse de formation entre ces deux intermédiaires pour justifier l'obtention d'un seul des diastéréoisomères.

L'absence d'énamines dans les produits finaux implique que l'équilibre entre les molécules **B** et **B'** (ou **C** et **C'**) est plus rapide que l'élimination réductrice, et dans ce cas-ci en faveur de **B'** (ou **C'**).

Mécanisme par β -élimination

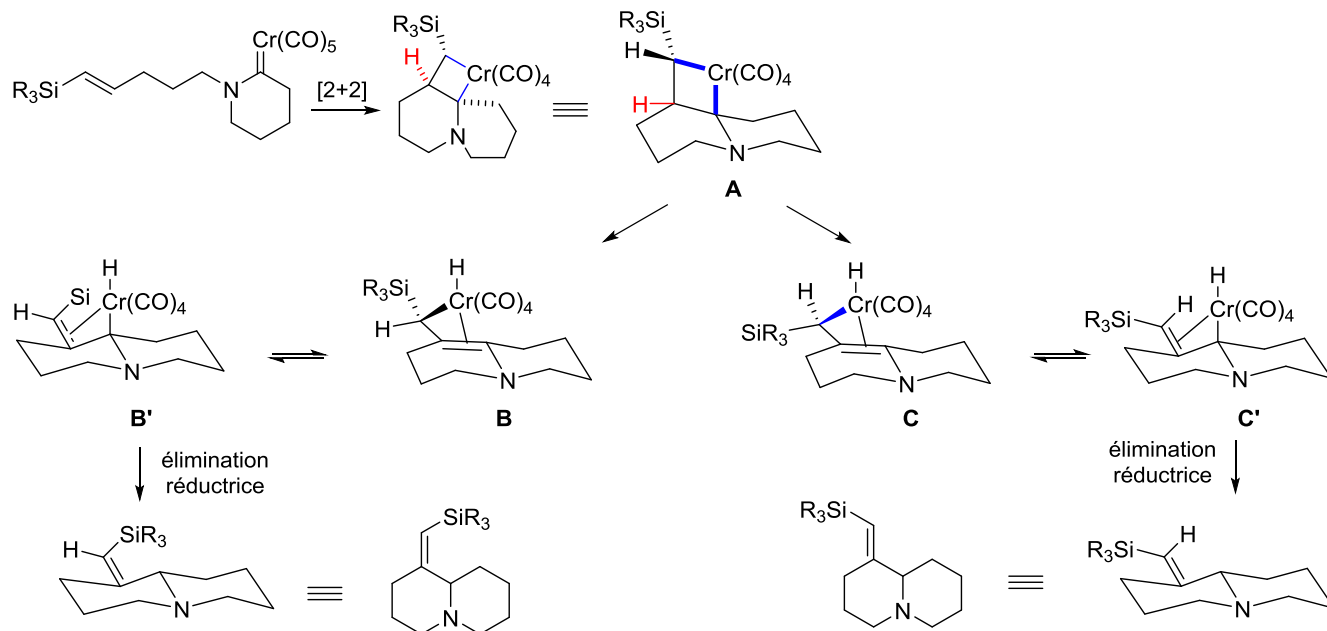


Schéma 37.

L'alternative est un mécanisme par substitution qui diffère après l'étape de cycloaddition-[2+2] par une ouverture du métallacyclobutane à l'aide du doublet non liant de l'azote (schéma 38). Il y a création d'une liaison double C=N en jonction de cycle et après rotation rapide, le métal chargé négativement vient arracher le proton en β . Chaque stéréoisomère de départ mène naturellement à son produit final associé, car le lien C-Cr s'aligne en face du proton et fixe ainsi la géométrie de l'alcène dans la molécule. Il faut que la migration du métal dans l'intermédiaire **D** soit plus rapide que la rotation, ce qui n'est pas impossible vu la grosseur du chrome et du silane.

Mécanisme par substitution

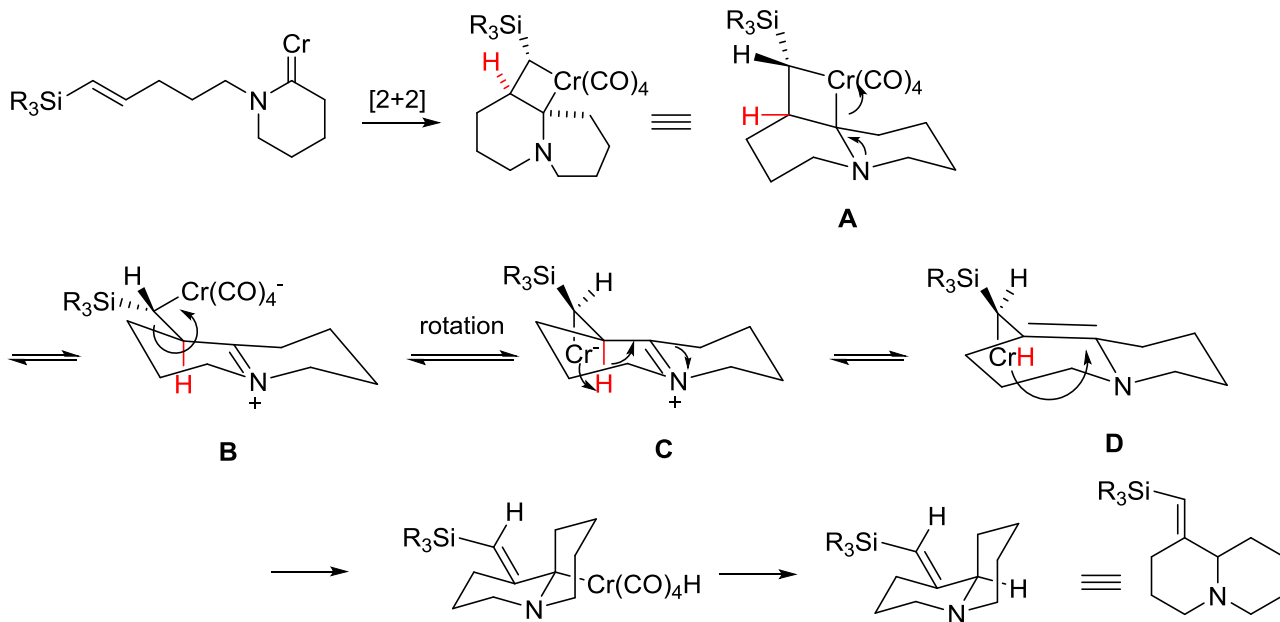


Schéma 38.

Un seul et même diastéréoisomère **2-52** issu de la cyclopropanation a été identifié, et ce quelque soit la géométrie des substrats de départ. Cette réaction passe par la même première étape que le mécanisme de β -élimination, soit une cycloaddition-[2+2], puis procède directement à l'élimination réductrice pour former le cyclopropane. Ces résultats semblent indiquer qu'un seul des isomères mène au cyclopropane, l'autre étant empêché par des interactions stériques défavorables. L'isomère **2-52a** devrait être le plus stable car issu d'un intermédiaire avec moins d'interactions (schéma 39).

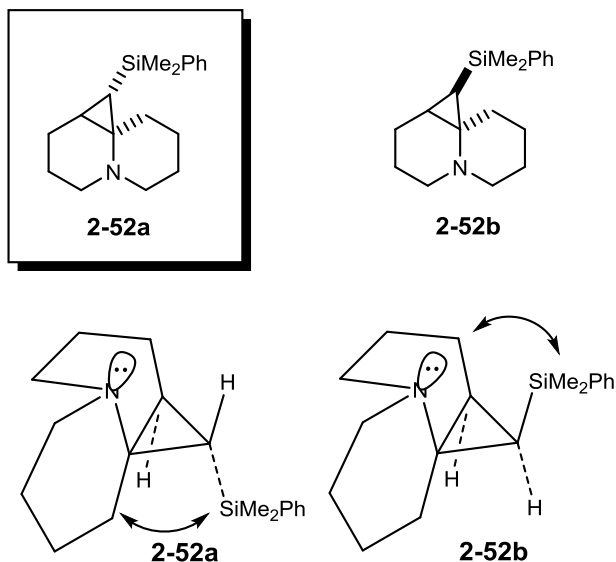


Schéma 39.

Il est également possible qu'il y ait un équilibre entre les deux isomères **2-52a** et **2-52b** via bris homolytique (schéma 40). Le diradical intermédiaire est stabilisé par la paire d'électrons sur l'azote et par le silicium. Il est difficile de spéculer davantage puisque nous ne connaissons pas la structure exacte du produit **2-52**.

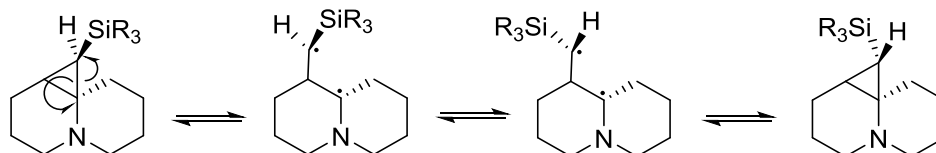


Schéma 40.

Ces résultats obtenus à partir des substrats avec groupements silanes ont permis d'obtenir une meilleure compréhension du mécanisme de cyclisation, et de cyclopropanation des aminocarbènes de chrome mis à réagir avec des alcènes. Ils permettent également de contrôler la géométrie de l'alcène des amines obtenues, à partir de celle des molécules de départ, ce qui peut être intéressant si l'on souhaite utiliser cette fonction silane dans d'autres transformations.

La dernière étape du chemin réactionnel, séparant les amines obtenues de la lupinine racémique, a été abordé en fin de projet, avec divers essais présentés dans la partie suivante.

II-5 Formation de l'alcool sur la lupinine

La molécule **2-50** possède une fonction vinylsilane à nouveau et une fonction amine tertiaire. Pour transformer la fonction silane en alcool, deux méthodes ont été testées. Tout d'abord, modifier l'alcène en utilisant les conditions classiques d'époxydation avec du *m*-CPBA (schéma 41a), puis ouvrir l'époxyde avec un acide. Malheureusement, l'époxydation a été un échec, probablement dû à une oxydation de l'amine⁵⁰.

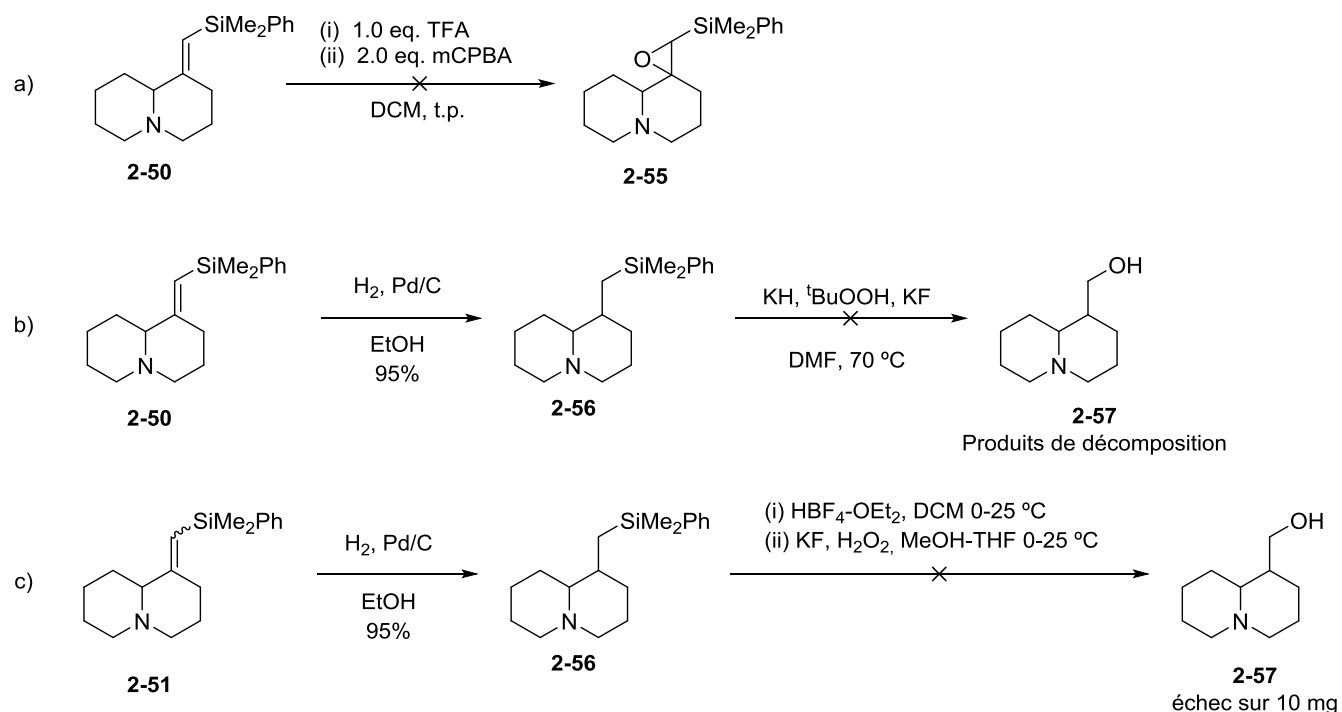


Schéma 41.

L'autre méthode tentée a été l'hydrogénation catalytique de l'alcène, suivie d'une oxydation de Tamao-Fleming, en utilisant le groupement phényle présent sur le silane comme activateur (schéma 41b)⁵¹. L'hydrogénation a relativement bien fonctionné malgré la nécessité d'augmenter la quantité de palladium sur charbon pour arriver à complétion. Dans les conditions usuelles de l'oxydation de Tamao-Fleming, seulement du produit de décomposition a été obtenu. Des réactifs spécifiques sont nécessaires pour les molécules basiques lorsqu'on souhaite effectuer une oxydation de Tamao-Fleming avec groupement phényle (schéma 41c)⁵². Un seul essai a été effectué dans ces dernières conditions sur une petite échelle et il conviendra d'augmenter la quantité de produit de départ pour confirmer cela. Une

autre solution envisageable est l'utilisation d'un groupement siloxane au lieu du phénylsilane, plus prompt à l'oxydation de Tamao-Fleming.

II-6 Conclusion et futur du projet

Bien que la synthèse n'ait pas été complétée, le travail entrepris ici a permis de "défricher" le projet en explorant toutes les limites que la réaction d'insertion C-H formelle sur des AMCC cycliques impose. Avec le chemin synthétique actuel, l'étude d'une méthode énantiosélective pour arriver à la (-)-lupinine est tout à fait envisageable en se concentrant sur le développement de ligands chiraux pour le carbène de chrome. Une seule occurrence de ce type de ligand appliqué à la réaction entre un carbène métallique et une oléfine existe dans la littérature⁵³. Le groupe de Barluenga a en effet fait réagir l'alkoxycarbène de chrome **2-58** comportant une phosphine chirale énantiopure avec le fumarate d'éthyle et a constaté que le mélange des énantiomères **2-59** et **2-60** donnait un pouvoir rotatoire différent de zéro, sans plus de détails sur le pouvoir rotatoire ou l'énantiomère majoritaire (schéma 42).

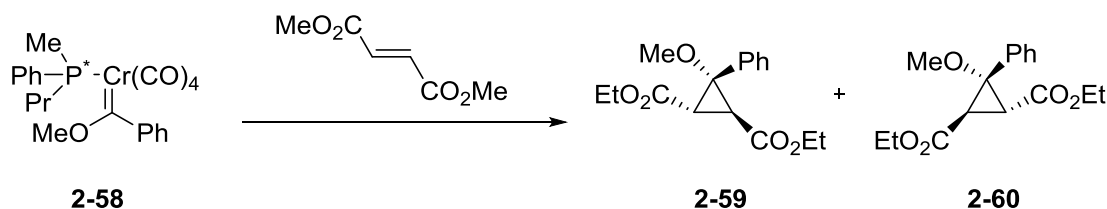


Schéma 42.

L'autre avenue pour la suite du projet est l'étude de différents vinylsilanes, avec divers substituants, mis en conditions de cyclisation, afin d'étudier leur versatilité. Il conviendrait aussi d'explorer l'utilisation des amines tertiaires **2-50** ou **2-56** dans des couplages d'Hiyama permettant la synthèse de nouveaux alcaloïdes naturels.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La réaction d'insertion C–H formelle entre un alcène et un aminocarbène de chrome cyclique α -carboné a de sérieuses limitations. Même en conditions drastiques de pression et de température, seuls les composés bicycliques (6,6) ont démontré des preuves de formation. En outre, bien que structurellement simple, la stabilité des amines tertiaires en présence d'impuretés de chrome est un frein à la purification de ces produits. Il se forme de plus un intermédiaire secondaire cyclopropane en quantité non négligeable, malgré la forte contrainte stérique des intermédiaires réactionnels, et ce même si l'électronique des aminocarbènes de chrome les rend moins prompt à la cyclopropanation que leur proche cousin alkoxycarbène de chrome.

L'utilisation d'un vinylsilane au lieu d'un alcène libre a démontré de nombreux avantages : les cycloadduits ainsi formés sont plus facilement purifiables, et ils offrent la possibilité d'installer certains substituants sur l'alcène pouvant avoir une utilité synthétique. Malgré sa non complétion, la synthèse racémique de la lupinine est en bonne voie. Grâce aux conditions décrites dans ce mémoire, cela permettra aux futurs projets sur ce sujet d'éviter les écueils que la synthèse à partir d'aminocarbènes peut présenter aux étudiants qui souhaiteraient s'aventurer dans cette chimie.

RÉFÉRENCES ET NOTES

- ¹ Schrock, R. R. ; Hoveyda, A.H. *Angew Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4592-4633.
- ² Pour des revues générales sur les carbènes de Schrock : a) Montgomery, C. D. *J. Chem. Educ.* **2015**, 92, 1653–1660. b) Frenking, G.; Solá M.; Vyboishchikov, S. F. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 6178–6204. (c) Vyboishchikov, S. F. and Frenking, G. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1439–1448. (d) S. F. Vyboishchikov and G. Frenking, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1428–1438 (e) G. Frenking and U. Pidun, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 1653–1662 f) De Frémont, P. et al. *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, 253, 862–892.
- ³ a) E. O. Fischer, A. Maasbol, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, 3, 580-581. Pour des revues générales sur les carbènes de Fischer : b) Dötz, K. H.; Stendel Jr., *J. Chem. Rev.* **2009**, 109, 3227–3274 (c) Aguilar, E. and López L. A. *Science of Synthesis Knowledge Updates* **2014**, 2, 1–137 (d) Fernández-Rodríguez, M. A.; García-García P.; Aguilar, E. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7670–7687 (e) Santamaría, J. *Curr. Org. Chem.* **2009**, 13, 31–46 (e) Barluenga, J.; Fernández-Rodríguez, M. A. and Aguilar, E. *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 539–587.
- ⁴ De Meijere, A.; Schirmer, H.; Duetsch, M.; *Angew Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3964-4002.
- ⁵ Lefebvre, L.-P. D., 'Développement d'une réaction de cycloaddition-(4+1) intramoléculaire formelle impliquant des aminocarbènes de chrome', Mémoire, Université de Sherbrooke, **2012**, 331 pages.
- ⁶ Barluenga, J.; Aguilar, E. *Adv. Organomet. Chem.* **2017**, 67, 1-150.
- ⁷ Barluenga et al., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 24, 4273-4276.
- ⁸ Déry, M.; Assouvie, K.; Heinrich, N.; Rajotte, I.; Lefebvre, L.-P. D.; Legault, M-A.; Spino, C. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1312-1315.
- ⁹ Hegedus et al., *Organomet.*, **1993**, 12, 9, 3769-3771.
- ¹⁰ Déry, M.; Lefebvre, L.-P. D.; Aissa, K.; Spino, C. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5456-5459.
- ¹¹ Bélanger, G.; O'Brien, G.; Larouche-Gauthier, R. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4268–4271.
- ¹² Hegedus, L. S. *Tetrahedron* **1997**, 53, 4105.
- ¹³ Hegedus, L. S.; Imwinkelried, R.; Alarid-Sargent, M.; Dvorak, D.; Satoh, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1109-1117.
- ¹⁴ Barluenga, J.; Muñiz, K.; Tomás, M.; Ballesteros, A.; García-Granda, S. *Organomet.* **2003**, 22, 1756.
- ¹⁵ Imwinkelried, R.; Hegedus, L. S. *Organomet.* **1988**, 7, 702-706.
- ¹⁶ Grossman, B. R. et al. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 920-928.

- ¹⁷ Déry, M. 'Étude de la portée et de la stéréosélectivité de la cycloaddition-(4+1) intramoléculaire d'aminocarbènes de chrome avec des diènes neutres', Thèse, Université de Sherbrooke, **2015**, 627 pages.
- ¹⁸ Dotz, K. H.; Fischer, H.; Hofmann, p.; Kreissl, F. R.; Schubert, U.; Weiss, K. *Transition Metal Carbene Complexes*; Verlag Chemie: Weinheim, **1983**.
- ¹⁹ Ackermann, M; Pascariu, A.; Höcher, T.; Siehl, H.-U.; Berger, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8434-8440.
- ²⁰ Weststrate, N.-A.; Fernández, I.; Liles, D. C.; van Jaarsveld, N.; Lotz, S. *Organomet.* **2015**, *34*, 696-710.
- ²¹ Pin. F et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 214-224.
- ²² Maximo, P.; Lourenço, A.; Tei, A.; Wink, M. *Phytochemistry* **2006**, *67*, 1943-1949.
- ²³ Bunsupa S. et al. *Frontiers in Plant Science* **2012**, *3*, Article 239.
- ²⁴ Lourenço, A.M.; Máximo, P.; Ferreira, L.M.; Pereira, M.M.A. *Studies in Natural Product Chemistry Bioactive Natural Product Part H*, Vol. 27, Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier. **2002**, 233-298.
- ²⁵ Un dérivé de la lupinine a été testé contre la Malaria a) C. Rusconi et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5980–5985 b) Mzayek, F.; Deng, H.; Mather, F. J.; Wasilevich, E. C.; Liu, H.; Hadi, C. M.; Chansolme, D. H.; Murphy, H. A.; Melek, B. H.; Tenaglia, A. N.; Mushatt, D. M.; Dreisbach, A. W.; Lertora, J. J.; Krogstad, D. J. *PLoS Clin. Trials* **2007**, *2*, e6.
- ²⁶ Ghulam, A.; Suliman, A.-H. A.; Hidayat, H.; Samina Abdul, S.; Iqbal, C. M. *Int. J. Phytomedicine* **2016**, *8*, 533–539.
- ²⁷ a) Howard, A. S.; Michael, J. P. *The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology*, Vol. 28, Brossi, A., Ed.; Academic Press, **1986**, 183-308. b) Michael, J. P. *The Alkaloids. Chemistry and Biology*, Vol. 55, Cordell, G. A., Ed.; Academic Press, **2001**; 91-258 c) Michael J.P. *The Alkaloids. Chemistry and Biology*, Vol. 75, Knölker H.-J., Ed.; Academic Press, **2016**, 1-498.
- ²⁸ Diverses synthèses racémiques de la lupinine utilisant un ion acyliminium a) Huang, H.-L.; Sung, W.-H.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6193-6196. b) Chang, M.-Y.; Tai, H.-M.; Lin, C.-H.; Chang, N.-C. *Heterocycles* **2005**, *65*, 395-402. c) Pohmakotr, M.; Seubsai, A.; Numechai, P.; Tuchinda, P. *Synthesis* **2008**, 1733-1736.
- ²⁹ Koley, D.; Krishna, Y.; Srinivas, K.; Khan, A. A.; Kant, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13196 – 13200.
- ³⁰ Park, Y.; Schindler, C.S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14848–14851.

- ³¹ Mangeney P.; Hamon L.; Raussou S.; Urbain N.; Alexakis A., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10349.
- ³² a) Ledoux, S.; Marchalant, E.; Célérier, J.-P.; Lhomme, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5397-5399;
b) M. Brambilla *et al.* *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7417-7429.
- ³³ Agami, C.; Dechoux, L.; Hebbe, S.; Ménard, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5433-5438.
- ³⁴ Noël, R.; Fargeau-Bellassoued, M.-C.; Vanucci-Bacqué, C.; Lhomme, G. *Synthesis* **2008**, 1948-1954.
- ³⁵ Airiau, E.; Chemin, C.; Girard, N.; Lonzi, G.; Mann, A.; Petricci, E.; Salvadori, J.; Taddei, M. *Synthesis* **2010**, 2901-2914.
- ³⁶ Su, D.; Wang, X.; Shao, C.; Xu, J.; Zhu, R.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1911-1916.
- ³⁷ Sim, J.; Yun, H.; Jung, J.-W.; Lee, S.; Kim, N.-J.; Suh, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4813-4815.
- ³⁸ Ma, S.; Ni, B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3286-3300.
- ³⁹ Schreiber, S. L.; Claus, R. E.; Reagan, J. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3867-3870.
- ⁴⁰ Stork, G.; Zaho, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2173-2174.
- ⁴¹ Outin, J., Université de Sherbrooke, **2017**, 198 pages.
- ⁴² Nishikawa, Y.; Kitajima, M.; Takayama, H.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1987-1990.
- ⁴³ Mori *et al.* *Organomet.* **2004**, *23*, 1755-1765.
- ⁴⁴ Tanke, R. S.; Crabtree, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7984-7989.
- ⁴⁵ Chung, L.W.; Wu, Y.-D.; Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11578-11582.
- ⁴⁶ Takeuchi, R.; Nitta, S.; Watanabe, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3045-3051.
- ⁴⁷ Mori, A.; Takahisa, E.; Nishihara, Y.; Hiayama, T. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1522-1524.
- ⁴⁸ Montenegro, J.; Bergueiro, J.; Saá, C. and López, S. *Org. Lett.* **2009** *11*, 141-144.
- ⁴⁹ a) McDermott, J. X.; White, J. F.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6521; b) Zhao, J.; Hesslink, H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7220
- ⁵⁰ Xie, Y.; Sun, M.; Zhou, H.; Cao, Q.; Gao, K.; Niu, C. and Yang, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10251-10263.
- ⁵¹ a) Tamao K, Ishida N, Tanaka T, Kumada M. *Organomet.* **1983**, *2*, 1694-1696) ; b) Smitrovich, J. H.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6044-6046.
- ⁵² Jones, G. R.; Landais, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599-7662.
- ⁵³ Barluenga, J.; Muñoz, K.; Tomás, M.; Ballesteros, A.; García-Granda, S. *Organomet.* **2003**, *22*, 1756-1760.

ANNEXE 1 : PARTIE EXPERIMENTALE

General Remarks

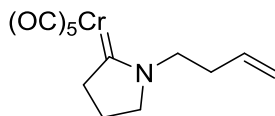
All water-sensitive reactions were run under argon atmosphere in flame- or oven-dried glassware. Anhydrous solvents and some reagents were distilled from CaH₂ (DCM, pyridine, Et₃N), distilled from sodium/benzophenone ketyl (THF, Et₂O), dried with CaSO₄ then fractionally distilled (MeOH) or simply distilled neat (TMSCl) prior to use. All other reagents from commercial sources were used without purification.

All flash chromatographies were run on columns of silica gel (40-63 μ m, Silicycle). All reactions were monitored either by NMR spectroscopy or thin layer chromatography on silica gel coated glass plates (250 μ m, with F-254 indicator) and compounds were revealed under UV or by staining with solutions of potassium permanganate, vanillin, Dragendorff reagent or bromocresol green followed by heating.

All NMR spectra were recorded on a Bruker AC300, Bruker AV300 or Varian AS400 spectrometer, from samples dissolved in CDCl₃. Chemical shifts are reported in ppm relative to the residual undeuterated solvent (7.26 ppm for ¹H, 77.16 ppm for ¹³C). Infrared spectra were taken on an ABB Bomem MB series spectrometer, neat on a monolithic diamond lens, or from a CHCl₃ solution in a NaCl cell. Mass spectra were recorded by Philippe Venne on a Maxis ESI-Q-TOF.

Procedures

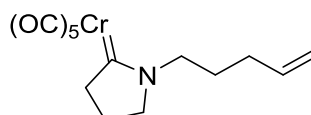
Pentacarbonyl[(1-(but-3-en-1-yl)pyrrolidin)methylene]chromium(0) (**1-15**)



1-(But-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-one (**1-22**) (360 mg, 2.59 mmol) was converted into carbenes (**1-15**) using the same procedure as per compound (**2-41**). Flash chromatography purification using a solution of ethyl acetate in hexanes (99% hexanes first to remove naphthalene and 90% next) gave 770 mg (95%) of a yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.85 (ddt, J = 6.8, 10.2, 17.0 Hz, 1H), 5.23-5.14 (m, 2H), 4.12-4.07 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 2H), 2.55 (dt, J = 6.8, 7.8 Hz, 2H), 1.89 (quint, J = 7.8 Hz, 2H). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 266.2 (s), 223.2 (s), 218.1 (s, 4C), 133.3 (d), 118.1 (t), 59.0 (t), 56.4 (t), 54.5 (t), 32.6 (t), 21.0 (t) .

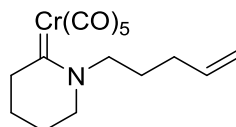
Pentacarbonyl[(1-(pent-4-en-1-yl)pyrrolidine)methylene]chromium(0) (1-16)



Synthesized according to a known literature procedure⁴. Characterization matches the reported data.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 5.97-5.74 (m, 1H), 5.19-5.01 (m, 2H), 4.04 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.00-1.81 (m, 4H).

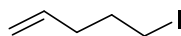
Valerolactam carbene (1-17)



Following the procedure described for carbene (**2-41**) , the valerolactam (0.223 g, 0.625 mmol) was converted into the corresponding carbene (0.067 g, 30%), a bright-yellow oil. Characterization matches the reported data¹.

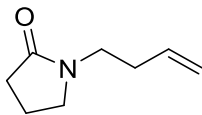
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.82 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.55 (s, 2H).

5-Iodopent-1-ene (1-21)



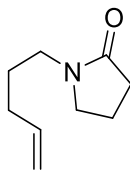
Synthesized according to a known literature procedure². Characterization matches the reported data.

1-(But-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-one (1-22)



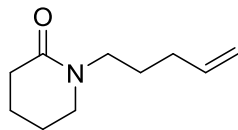
To a magnetically stirred solution of pyrrolidin-2-one (1.14 g, 13.4 mmol) and 18-crown-6 (680 mg, 2.58 mmol) in THF (90 mL) at r.t. was slowly added KHMDS (27.0 mL, 13.4 mmol, 0.5 M solution in toluene). After stirring for 1 h, the solution was cooled to 0 °C and 4-iodobut-1-yne (1.88 g, 10.3 mmol) was added drop wise and the stirring was continued for 24 h. Water (30 mL) was added and the separated aqueous layer were extracted with diethyl ether (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, then dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product as a light yellow liquid. It was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with 80% EtOAc in hexanes to afford 1.12 g (71%) of pure product as a yellow liquid **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.78 (ddt, J = 6.8, 10.2, 17.0 Hz, 1H), 5.13-5.03 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 4H), 2.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01 (quint, J = 7.2 Hz, 2H). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 174.9 (s), 135.2 (d), 116.8 (t), 47.2 (t), 41.8 (t), 31.8 (t), 31.0 (t), 17.9 (t). **IR** (CHCl_3): ν = 1493, 1675, 2868, 2918, 2975, 3081 cm^{-1} . **HRMS** (ESI⁺): calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 162.1997, found: 162.2000.

1-(Pent-4-en-1-yl)pyrrolidin-2-one (1-25)



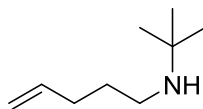
Synthesized according to a known literature procedure⁴. Characterization matches the reported data.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 5.80 (ddt, J = 6.6, 10.2, 16.9 Hz, 1H), 5.00 (ddd, J = 1.7, 10.2, 16.9 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.10 – 1.91 (m, 4H), 1.60 (quint, J = 7.5 Hz, 2H).

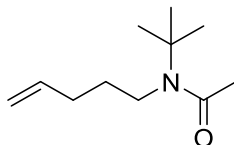
1-(Pent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (1-27)

Synthesized according to a known literature procedure¹. Characterization matches the reported data.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.80 (m, 1H), 5.01 (dq, J = 1.7, 17.1 Hz), 4.95 (dq, J = 1.7, 10.2 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.05 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 4H), 1.63 (quint, J = 7.6 Hz, 2H).

***N*-(*tert*-Butyl)pent-4-en-1-amine (1-29)**

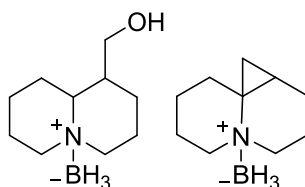
To a solution of *tert*-butylamine (0.54 mL, 5.10 mmol) was added 5-iodopent-1-ene (100 mg, 0.51 mmol). The reaction mixture was heated at 50 °C for 18 h. A NaHCO₃ sat. solution (5.0 mL) was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure to give 60 mg (84%) of the expected compound **(1-29)** as a white solid. Product did not need further purification. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.47 (s, 1H), 5.79 (ddt, J = 6.3, 10.2, 16.5 Hz, 1H), 5.12-5.06 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.30-2.19 (m, 4H), 1.58 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 136.2 (d), 116.5 (t), 58.8 (s), 41.7 (t), 31.1 (t), 26.2 (q, 3C), 25.1 (t). **IR** (CHCl₃): ν = 1404, 1642, 2253, 2794, 2984 cm⁻¹. **HRMS** (ESI⁺): calcd for C₉H₁₉N [M+H]⁺: 142.1590, found: 142.1592.

***N*-(*tert*-Butyl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)acetamide (1-30)**

N-(*tert*-Butyl)pent-4-en-1-amine (**1-29**) (175 mg, 1.24 mmol) was dissolved in DCM (5.0 mL). Triethylamine (0.69 mL, 4.96 mmol) and DMAP (30 mg, 0.25 mmol) were then added. Upon slow addition of acetyl chloride (0.14 mL, 1.98 mmol) at 0 °C, the mixture quickly turned orange. The

solution was allowed to warm up to r.t. and stirred for 1 h. The mixture was diluted with 20 mL of DCM, and washed with HCl 1.0 N (2 x 10 mL), KOH 1.0 N (2 x 10 mL), water (10 mL) and then brine (10 mL). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure to give the crude product as a pale yellow oil. The crude product was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with 10% acetone in hexanes. Colorless oil corresponding to the expected product (127 mg, 57%) was obtained. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.79 (ddt, *J* = 6.7, 10.1, 16.9 Hz, 1H), 5.08-4.99 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 171.1 (s), 137.1 (d), 115.7 (t), 56.8 (s), 45.9 (t), 31.2 (t), 30.8 (t), 29.0 (q, 3C), 24.9 (q). **IR** (CHCl₃): ν = 1395, 1638, 1761, 2930, 2974 cm⁻¹. **HRMS** (ESI⁺): calcd for C₁₁H₂₁NO [M+Na]⁺: 206.1515, found: 206.1515.

Borane (octahydro-2H-quinolizin-1-yl)methanol and **(2-36) Borane octahydro-1H-cyclopropa[i]quinolizine (2-38)**

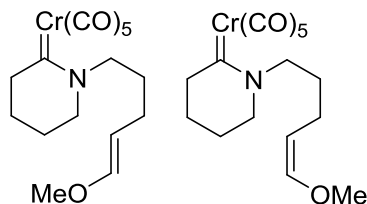


To a solution of crude 1-methyleneoctahydro-2H-quinolizine (100 mg, 1 mmol) in THF (2 mL) at 0°C was added a 1.0 M solution of BH₃ in THF (0.73 mL, 1.1 eq). The reaction mixture was slowly allowed to warm to room temperature over 1 h. A solution of 9-BBN (1.45 mL, 1.1 eq) was added dropwise and the reaction mixture was then heated up to reflux temperature for 2 h. Then reaction mixture was cooled to 0°C and treated with 3.0 M NaOH (0.66 mL). A solution of H₂O₂ (0.19 mL, 35% aq) was added and reaction left to stir for 2 h while allowing the reaction mixture to warm to room temperature. The crude was then diluted with DCM (10 mL) and washed twice with water (5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated under reduced. The residue was purified by flash chromatography using EtOAc in hexanes (gradient starting at 10% in hexanes and ending at 100%) as eluent to yield 14 mg of cyclopropane (13 %) and 2 mg of alcohol (1 %) as a mixture of orange oils.

Cyclopropane : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.15-2.98 (m, 2H), 2.85 (td, J = 13.98, 4.10 Hz, 2H), 2.69 (dd, J = 14.55, 3.51 Hz, 1H), 2.49 (qt, J = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 3H), 1.40 (tt, J = 15.0, 7.0 Hz, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 0.89 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 0.59 (d, J = 3.8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 57.19 (s), 56.24 (t), 46.97 (s), 33.16 (t), 23.06 (t), 21.94 (t), 19.60 (t), 17.39 (t), 16.90 (d), 13.81 (t).

Alcohol : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.54-3.55 (m, 2H), 3.26-3.07 (m, 4H), 2.56-2.52 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 4H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 3H), 1.28-1.19 (m, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 64.70 (t), 63.45 (d), 62.95 (t), 48.95 (t), 36.63 (d), 23.49 (t), 20.90 (t), 20.60 (t), 19.61 (t), 18.96 (t). **HRMS** (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 170.1539, found: 170.1542.

(E)-Pentacarbonyl[(1-(5-methoxypent-4-en-1-yl)piperidine)methylene]chromium(0) (2-41a) and **(Z)-pentacarbonyl[(1-(5-methoxypent-4-en-1-yl)piperidine)methylene]chromium(0) (2-41b)**



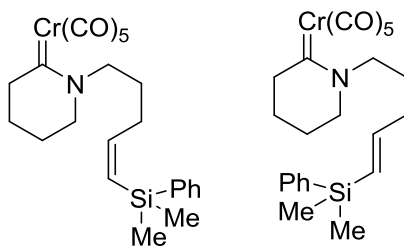
Naphthalene (2.80 g, 21.9 mmol) was added to small pieces of sodium (490 mg, 21.3 mmol) in a 500 mL round-bottomed flask. Anhydrous THF (30 mL) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 2 h. The dark green solution was added over 1.5 h, using a push-syringe, to a solution of $\text{Cr}(\text{CO})_6$ (2.29 g, 10.4 mmol) in THF (100 mL) at -78°C . The CO_2 /acetone cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred at r.t. for 18 h. 70.0 mL (5.52 mmol of $\text{Na}_2\text{Cr}(\text{CO})_5$) of the dark orange solution was transferred into a 250 mL round-bottomed flask and cooled back to -78°C and a solution of amide 1-(5-methoxypent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (**2-48**) (sample still contained triphenylphosphine oxide, corrected mass of product is 156 mg, 0.80 mmol) in THF (3.0 mL) was added over 3 min. The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 min. The CO_2 /acetone cooling bath was removed the reaction mixture was warmed up to 0°C (ice bath) and stirred at that temperature for 1 h. The reaction mixture was cooled down again to -78°C and TMSCl (0.70 mL, 5.52 mmol) was added rapidly. The reaction mixture was stirred at -78°C for another 30 min, then neutral Al_2O_3 (about 5 g) was added and the reaction mixture was warmed up to rt. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was put on top of a silica gel column for chromatography purification using a solution of diethyl ether in hexanes

(gradient starting at 10:90 and ending at 30:70) to obtain a yellow oil. The two isomers were separated (given in order of separation on the column): 49 mg (*Z*), 117 mg (*E*) and 94 mg of a mix fraction (*E* + *Z*) for 89% overall yield.

***Z* isomer:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.85-1.72 (m, 4H), 1.55-1.54 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 269.5 (s), 223.7 (s), 218.2 (s, 4C), 147.6 (d), 104.5 (d), 64.5 (t), 59.7 (q), 50.9 (t), 49.7 (t), 28.6 (t), 21.8 (t), 21.1 (t), 17.3 (t). **IR** (CHCl_3): ν = 1664, 1720-1912 (br), 2050, 2868, 2935 cm^{-1} . **HRMS** (ESI+): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{Cr}$ [$\text{M-CO}+\text{Na}$] $^+$: 368.0561, found: 368.0566.

***E* isomer:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.33 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.72 (dt, J = 7.3, 12.6 Hz, 1H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.07 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.85-1.72 (m, 4H), 1.57-1.50 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 269.3 (s), 223.5 (s), 218.0 (s, 4C), 148.1 (d), 100.9 (d), 64.2 (t), 56.0 (q), 50.9 (t), 49.5 (t), 29.6 (t), 24.8 (t), 21.6 (t), 17.1 (t). **IR** (CHCl_3): ν = 1655, 1720-1912 (br), 2050, 2868, 2941 cm^{-1} . **HRMS** (ESI+): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{Cr}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 396.0510, found: 396.0517.

(*Z*)-Pentacarbonyl[(1-(5-methoxypent-4-en-1-yl)piperidine)methylene]chromium(0) (2-42a) and (*E*)-pentacarbonyl[(1-(5-methoxypent-4-en-1-yl)piperidine)methylene]chromium(0) (2-42b)

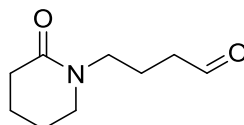


1-(5-(Dimethyl(phenyl)silyl)pent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (1.0 g, 3.32 mmol) **2-49** was converted into carbene **2-42** using the same procedure as per compound (**2-41**). Flash chromatography purification using a solution of diethyl ether in hexanes (99% hexanes first to remove naphthalene and 10:90) gave a yellow oil. The two isomers were separated (given in order of separation on the column): 270 mg (*Z*), 180 mg (*E*) and 770 mg of a mix fraction (*E* + *Z*) for 76% overall yield.

Z isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.56-7.55 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 3H), 6.39 (dt, J = 7.5, 13.9 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.23 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.14 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.71-1.68 (m, 4H), 1.54-1.48 (m, 2H), 0.40 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 270.1 (s), 223.4 (s), 218.0 (s, 4C), 148.1 (d), 139.6 (s), 133.8 (d, 2C), 128.9 (d), 127.8 (d, 2C), 64.0 (t), 50.7 (t), 49.5 (t), 30.3 (t), 28.0 (t), 21.5 (t), 17.1 (t), -1.05 (q, 2C). **IR** (CHCl_3): ν = 1605, 1720-1912 (br), 2051, 2870, 2952 cm^{-1} . **HRMS** (ESI $^{+}$): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{CrSi}$ $[\text{M-CO}+\text{Na}]^{+}$: 472.1007, found: 472.1008.

E isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.53-7.52 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 3H), 6.11 (dt, J = 6.0, 18.5 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 2H), 0.34 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 270.3 (s), 223.4 (s), 218.0 (s, 4C), 146.5 (d), 138.8 (d), 133.8 (d, 2C), 129.6 (d), 128.9 (d), 127.8 (d, 2C), 64.2 (t), 50.8 (t), 49.6 (t), 33.5 (t), 27.5 (t), 21.6 (t), 17.1 (t), -2.6 (q, 2C). **IR** (CHCl_3): ν = 1617, 1720-1960 (br), 2051, 2878, 2953 cm^{-1} . **HRMS** (ESI $^{+}$): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{CrSi}$ $[\text{M-CO}+\text{Na}]^{+}$: 472.1007, found: 472.1006.

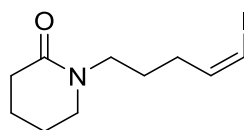
N-(1-Oxobutan-4-yl)piperidin-2-one (2-43)



To a solution of 1-(pent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (500 mg, 3.00 mmol) in DCM (8.0 mL) was added Sudan Red 7B (10 mg, 0.03 mmol) as a color indicator. The mixture turned purple, and was cooled down to -78°C . Ozone was bubbled through the solution until an orange color appeared (30 min in this case, but the duration of the reaction is scale-dependent). The flow of ozone was then replaced with a flow of argon for 30 min to remove the excess ozone. The bubbling was stopped, and the flask was capped with a septum fitted with an argon inlet. PPh_3 (1.72 g, 6.58 mmol) was added slowly to the mixture while still at -78°C . It was then allowed to warm up to r.t. and stirred for 18 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo, and the residue was purified by flash chromatography (37:13:50 EtOAc:EtOH:Hexanes) to yield 329 mg (65 %) of the desired material as colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300

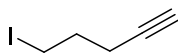
MHz, CDCl₃): δ = 9.80 (s, 1H), 3.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.2, 2H), 2.38 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.90 (quin, J = 7.2 Hz, 2H), 1.82-1.79 (m, 4H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 201.7 (s), 170.0 (s), 47.9 (t), 46.3 (t), 41.2 (t), 32.3 (t), 23.2 (t), 21.3 (t), 19.5 (t). IR (CHCl₃): ν = 1499, 1618, 1719, 2862, 2938 cm⁻¹. HRMS (ESI+): calcd for C₉H₁₅NO₂ [M+Na]⁺: 192.0995, found: 192.0999.

(Z)-1-(5-Iodopent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (2-44)



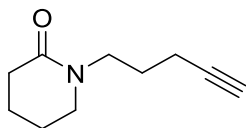
To a suspension of iodomethyltriphenylphosphonium iodide (1.19 g, 2.24 mmol) in 3.5 mL of THF at r.t. was slowly added KHMDS (4.48 mL, 2.24 mmol, 0.5 M solution in toluene). After stirring for 10 min., the solution was cooled to -78 °C and a solution of *N*-(1-Oxobutan-4-yl)piperidin-2-one (**2-43**) (186 mg, 1.10 mmol) in 1.5 mL of THF was added. The cold bath was removed, and stirring was continued for 1.5 h. Saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) was added and the separated aqueous layer extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, then dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product as a yellow liquid. Residue was purified by flash chromatography on a silica gel column using 80% toluene in acetone as eluent to give 50 mg (26%) of expected product as a colorless liquid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.25-6.22 (m, 2H), 3.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 4H), 1.71 (m, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 169.7 (s), 140.4 (d), 83.1 (d), 47.9 (t), 46.5 (t), 32.4 (t), 32.2 (t), 25.4 (t), 23.3 (t), 21.4 (t). IR (CHCl₃): ν = 1494, 1633, 2863, 2936 cm⁻¹. HRMS (ESI+): calcd for C₁₀H₁₆INO [M+Na]⁺: 316.0169, found: 316.0167.

5-Iodopent-1-yne (2-46)



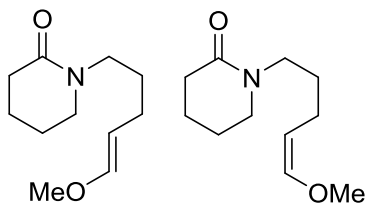
Synthesized according to a known literature procedure³. Characterization matches the reported data.

1-(Pent-4-yn-1-yl)piperidin-2-one (2-47)



A magnetically stirred solution of valerolactam (370 mg, 3.75 mmol) and 18-crown-6 (175 mg, 0.66 mmol) in THF (20 mL) at r.t. was treated slowly with KHMDS (7.50 mL, 3.75 mmol, 0.5 M solution in toluene). After agitation for 1 h, the solution was cooled to 0 °C and 5-iodopent-1-yne (560 mg, 2.89 mmol, 1.00 eq) was added drop wise and stirring continued for 24 h. Water (20 mL) was added and the separated aqueous layer were extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, then dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product as light yellow oil. It was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with 70% EtOAc in Hexanes to afford 61 mg (20%) of pure product as a colourless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.24 (dt, J = 2.6, 7.2 Hz, 2H), 1.98 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.85-1.78 (m, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 169.8 (s), 83.7 (s), 68.7 (s), 48.2 (t), 46.4 (t), 32.4 (t), 26.0 (t), 23.3 (t), 21.4 (t), 16.1 (t). **IR** (CHCl_3): ν = 1495, 1625, 2869, 2942, 3222, 3291 cm^{-1} . **HRMS** (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 188.1046, found: 188.1050.

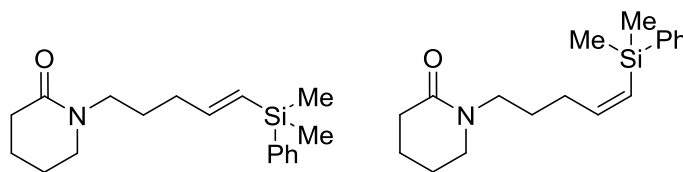
1-(5-Methoxypent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (2-48)



To a suspension of methoxymethyltriphenylphosphonium chloride (6.28 g, 3.77 mmol) in THF (30 mL) was added KHMDS (37 mL, 18.3 mmol, 0.5 M solution in toluene) at 0 °C under an argon atmosphere to give a deep red solution. After stirring at the same temperature for 0.5 h, a solution of the amide product (2-47) (1.62 g, 9.57 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then at r.t. for 18 h. It was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl (50 mL). The

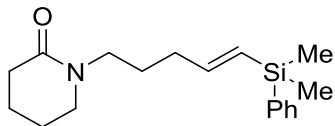
mixture was extracted in EtOAc three times with it. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with EtOAc:EtOH (3:1) in hexanes (gradient starting at 5% in hexanes and ending at 15%) to afford a mixture of diastereoisomers contaminated with triphenylphosphine oxide (3.23 g of which 1.21 g of expected product, 64%) as a yellow liquid with suspended crystals. **^1H NMR (*E* isomer)** (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.31 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.74 (dt, J = 7.3, 12.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 2H). **^{13}C NMR (*E* isomer)** (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 169.5 (s), 147.4 (d), 102.1 (d), 55.9 (q), 53.4 (t), 47.8 (t), 46.6 (t), 32.4 (t), 28.1 (t), 23.3 (t), 21.4 (t). **^1H NMR (*Z* isomer)** (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.90 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.36 (dt, J = 6.2, 7.3 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 2H). **^{13}C NMR (*E* isomer)** (75.5 MHz, CDCl_3): 169.4 (s), 146.5 (d), 105.8 (d), 59.5 (q), 53.4 (t), 47.9 (t), 46.9 (t), 32.4 (t), 27.1 (t), 25.2 (t), 21.3 (t). **IR** (CHCl_3): ν = 1499, 1624, 1719, 2870, 2944 cm^{-1} . **HRMS** (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 192.0995, found: 192.1000.

(*E*)- and (*Z*)-1-(5-(Dimethyl(phenyl)silyl)pent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (2-49a) and (2-49b)



To a round-bottom flask containing $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (6.1 mg, 0.001 mmol) and NaI (14.5 mg, 0.16 mmol), was added dimethylphenylsilane (0.09 mL, 0.61 mmol), and the reaction mixture was stirred at r.t. for 2 h. To the dark red colored heterogeneous mixture was added 1-(pent-4-yn-1-yl)piperidin-2-one (**2-47**) (100 mg, 0.61 mmol) at 0 °C. The solution was allowed to reach r.t. and stirred for 24 h. The residue was directly purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with 50% EtOAc in hexanes to yield 72 mg (39%) of a mixture of alkenylsilane *E* and *Z* as a colourless liquid (1:2 ratio). Each isomer was characterized separately (*vide infra*).

(E)-1-(5-(Dimethyl(phenyl)silyl)pent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (2-49a)

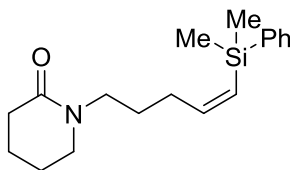


A magnetically stirred solution of valerolactam (42 mg, 0.42 mmol) and 18-crown-6 (20 mg, 0.08 mmol) in THF (3.0 mL) at r.t. was treated slowly with KHMDS (0.76 mL, 0.36 mmol, 0.5 M solution in toluene). After agitation for 1 h, the solution was cooled to 0 °C and (*E*)-(5-iodopent-1-en-1-yl)dimethyl(phenyl)silane (**2-54**) (100 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq) was added drop wise. The reaction mixture was heated up to reflux temperature and stirred for 4 h. Water (10 mL) was added and the separated aqueous layer extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, then dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product as a light yellow liquid. Residue was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with 40% EtOAc in hexanes to afford 35 mg (38%) of pure *E* diastereoisomer as a colourless liquid.

¹H NMR (*E* isomer) (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.52-7.49 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 3H), 6.11 (dt, *J* = 6.1, 18.5 Hz, 1H), 5.79 (dt, *J* = 1.4, 18.5 Hz, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 4H), 1.67 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.31 (s, 6H). **¹³C NMR (*E* isomer)** (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 169.5 (s), 148.0 (d), 139.1 (s), 133.8 (d, 2C), 128.9 (d), 128.1 (d), 127.7 (d, 2C), 47.9 (t), 46.9 (t), 34.0 (t), 32.4 (t), 26.0 (t), 23.3 (t), 21.4 (t), -2.48 (q, 2C). **IR** (CHCl₃): ν = 1426, 1493, 1627, 2864, 2944, 3051 cm⁻¹. **HRMS** (ESI⁺): calcd for C₁₈H₂₇NOSi [M+Na]⁺: 324.1759, found: 324.1754.

(Z)-1-(5-(Dimethyl(phenyl)silyl)pent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (2-49b)

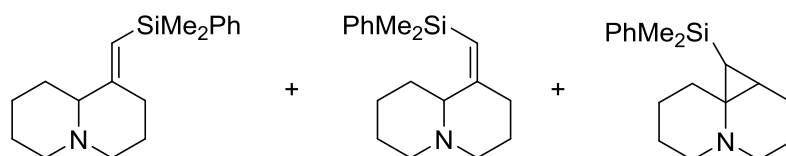
Characterization of the *Z* isomer was deduced from NMR of mixture of *Z* and *E*.



¹H NMR (*Z* isomer) (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.55-7.52 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 3H), 6.42 (dt, *J* = 7.3, 14.2 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.22-3.18 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.06-

2.00 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 4H), 1.51 (quint, $J = 5.7$ Hz, 2H), 0.37 (s, 6H). ^{13}C NMR (**Z isomer**) (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.4$ (s), 149.7 (d), 139.6 (s), 133.7 (d, 2C), 128.8 (d), 128.1 (d), 127.7 (d, 2C), 127.4 (d), 47.8 (t), 46.7 (t), 32.3 (t), 31.1 (t), 26.8 (t), 23.2 (t), 21.3 (t), -0.83 (q, 2C). **IR** (CHCl_3): $\nu = 1426, 1493, 1627, 2864, 2944, 3051\text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI+): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NOSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 324.1759, found: 324.1754.

(E)-1-((Dimethyl(phenyl)silyl)methylene)octahydro-2H-quinolizine (2-50) (Z)-1-((dimethyl(phenyl)silyl)methylene)octahydro-2H-quinolizine (2-51) and 1-(dimethyl(phenyl)silyl)octahydro-1H-cyclopropa[i]quinolizine (2-52)



A solution of carbene (**2-49**) (1.2/1.0 = trans/cis) (420 mg, 0.88 mmol) in toluene (10 mL) was degassed using the freeze-thaw technique and then heated to reflux for 18 h under an argon atmosphere. It was then filtered over Celite[®] and washed in methanol. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was put on top of a silica gel column for flash chromatography purification using $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{DCM}$ as a solvent system (0.5:4.5:95) to give pale orange oil corresponding to the expected alkene (**E**) (**2-50**) (75 mg, 30%), alkene (**Z**) (**2-51**) (33 mg, 13%) and cyclopropane (**2-52**) (28 mg, 11%), the latter contaminated with a bit of desilylation side product.

Alkene (E) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55\text{--}7.52$ (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 3H), 5.46 (s, 1H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.53-2.50 (d, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 3H), 1.65-1.49 (m, 5H), 1.36-1.25 (m, 1H), 0.36 (s, 3H), 0.34 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.7$ (s), 140.0 (s), 133.7 (d, 2C), 128.7 (d), 127.7 (d, 2C), 117.2 (d), 66.8 (d), 57.6 (t), 56.7 (t), 34.4 (t), 28.8 (t), 26.6 (t), 25.6 (t), 24.6 (t), -0.68 (q), -0.76 (q). **IR** (CHCl_3): $\nu = 1615, 2756, 2795, 2851, 2936\text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI+): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.1986, found: 286.1990.

Alkene (Z) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55\text{--}7.52$ (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 3H), 5.28 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 2.0, 11.5$ Hz, 1H), 2.97 (ddd, $J = 4.6, 10.2, 11.5$ Hz, 2H), 2.63-2.50 (m, 1H),

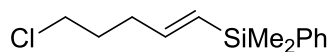
2.44-2.33 (m, 2H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.90-1.55 (m, 5H), 1.26-1.15 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 1H), 0.40 (s, 3H), 0.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 139.7 (s), 133.8 (d, 2C), 128.8 (d, 2C), 127.8 (d), 119.8 (d), 63.9 (d), 54.6 (t), 33.8 (t), 26.5 (t), 25.2 (t), 24.6 (t), 20.2 (t), -0.7 (q), -0.8 (q). **IR** (CHCl_3): ν = 1615, 2756, 2795, 2850, 2937 cm^{-1} **HRMS** (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.1986, found: 286.1986.

Mixture of (E) and (Z) δ = 158.7 (s), 140.0 (s), 139.7 (s), 133.9 (d, 2C), 133.7 (2C), 128.9 (d, 2C), 128.7 (d), 127.8 (d), 127.7 (d, 2C), 119.8 (d), 117.2 (d), 66.8 (d), 63.9 (d), 57.6 (t), 56.7 (t), 54.6 (d), 34.4 (t), 33.8 (t), 28.8 (t), 26.6 (t), 26.5 (t), 25.6 (t), 25.2 (t), 24.6 (t), 24.6, 20.2 (t), -0.68 (q), -0.7 (q), -0.76 (q), -0.8 (q).

NB: Signal of mixture is too noisy to see the quaternary carbon for Alkene Z.

Cyclopropane : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.56 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.36-2.01 (m, 5H), 1.97-1.88 (m, 3H), 1.88-1.73 (m, 3H), 1.03-0.99 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 0.36 (s, 3H), 0.28 (s, 3H), -0.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 139.8 (s), 133.6 (d, 2C), 128.9 (d, 2C), 127.8 (d), 55.0 (t), 50.4 (s), 47.1 (t), 33.5 (t), 25.3 (t), 24.2 (t), 22.1 (t), 21.5 (t), 20.4 (d), 9.9 (d), -1.4 (q), -1.6 (q). **IR** (CHCl_3): ν = 1534, 1889, 1961, 2798, 2857, 2933, 3063 cm^{-1} . **HRMS** (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.1988, found: 286.1986.

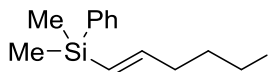
(E)-(5-Chloropent-1-en-1-yl)dimethyl(phenyl)silane (2-53)



To a screw-capped vial were added $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (15.0 mg, 0.02 mmol), NaI (168 mg, 1.12 mmol) 5-chloropent-1-yne (500 mg, 4.88 mmol), and dimethylphenylsilane (0.78 mL, 5.12 mmol) in that order at r.t. The resulting mixture was then heated to 65 °C and stirred at that temperature until completion of the reaction was confirmed by ^1H NMR. The resulting black residue was filtered through silica gel to give 1.08 g (93%) of product **(2-54)** as a colorless liquid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.56-7.53 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 3H), 6.11 (dt, J = 6.1, 18.5 Hz, 1H), 5.86 (dt, J = 1.3, 18.5 Hz, 1H), 3.59-3.54 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H), 1.97-1.88 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 0.36 (s, 6H)

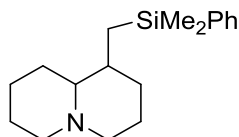
Characterization matches the data previously reported in the literature⁵.

(*E*)-(5-Iodopent-1-en-1-yl)dimethyl(phenyl)silane (2-54)



To a screw-capped vial were added $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (8.0 mg, 0.01 mmol), NaI (89 mg, 0.59 mmol), 5-iodopent-1-yne (500 mg, 2.58 mmol), and dimethylphenylsilane (0.41 mL, 2.71 mmol) in that order at r.t.. The resulting mixture was then heated at 65 °C until completion of the reaction was confirmed by ^1H NMR resulting in a black residue which was filtered through silica gel to give 676 mg (79%) of the desired product (*E*:*Z* = 10:1) as a colorless liquid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.55-7.52 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 3H), 6.08 (dt, J = 6.1, 18.5 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.97 (quint., J = 7.1 Hz, 2H), 0.35 (s, 6H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 146.5 (s), 137.9 (d), 133.9 (d), 129.1 (d), 128.3 (d), 125.4 (d), 37.3 (t), 32.3 (t), 6.3 (t), -2.4 (q). IR (CHCl_3): ν = 1426, 1615, 2836, 2892, 2955, 3047, 3067 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ISi}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 353.0193, found: 353.0196.

1-((Dimethyl(phenyl)silyl)methyl)octahydro-2H-quinolizine (2-56)



A solution of alkene (**2-51**) (59 mg, 0.21 mmol) in EtOH (4 mL) was sparged with argon for a few minutes. A catalytic amount of Pd/C (10 %) was then added and H_2 was bubbled through the reaction mixture for several seconds. The solution was stirred under an atmosphere of H_2 until completion of the reaction, then the mixture was purged with argon again for several minutes, filtered over Celite® and concentrated under reduced pressure. Residue was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with NH_4OH :EtOH:EtOAc:Hexanes (0.3:4:11:85) to yield a mixture of diastereoisomers as a colorless oil (53 mg, 89%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.53-7.48 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 3H), 2.84-2.71 (m, 2H), 1.95-1.46 (m, 10H), 1.42-1.17 (m, 4H), 1.07-0.93 (m, 2H), 0.28 (s, 6H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 139.9

(s), 139.8 (s), 133.6 (d, 2C), 133.5 (d, 2C), 128.7 (d), 128.6 (d), 127.7 (d, 2C), 127.6 (d, 2C), 69.7 (d), 66.9 (d), 57.4 (t), 57.0 (t, 2C), 56.8 (t, 2C), 38.3 (d), 34.6 (d), 34.3 (t), 30.9 (t), 29.9 (t), 25.9 (t), 25.6 (t), 25.5 (t), 25.0 (t), 24.9 (t), 20.7 (t), 19.2 (t), 13.5 (t), -1.85 (q), -1.99 (q), -2.21 (q), -2.40 (q). **IR** (CHCl₃): ν = 1645, 2754, 2799, 2854, 2933, 3048 cm⁻¹. **HRMS** (ESI⁺): calcd for C₁₈H₂₉NSi [M+H]⁺: 288.2142, found: 288.2148.

¹ Heinrich, N. Université de Sherbrooke, **2014**.

² Bo, Shi, B.; Hawryluk., N. A.; Snider, B. B. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68, 1030-1042.

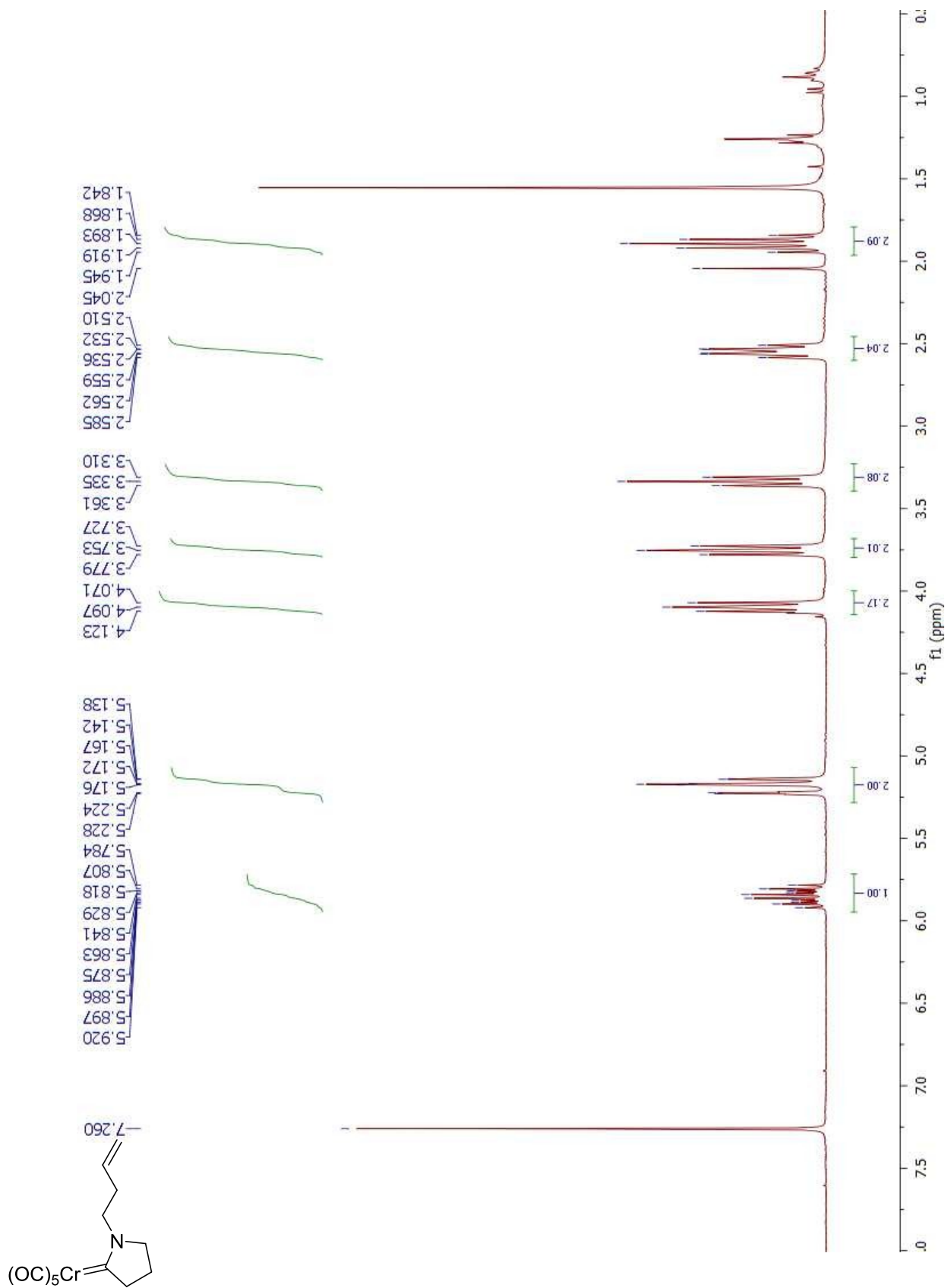
³ Dr. Christopher R. Opie, C. R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem.* **2017**, 129, 3397 - 3401.

⁴ Rajotte, I. Université de Sherbrooke, **2014**.

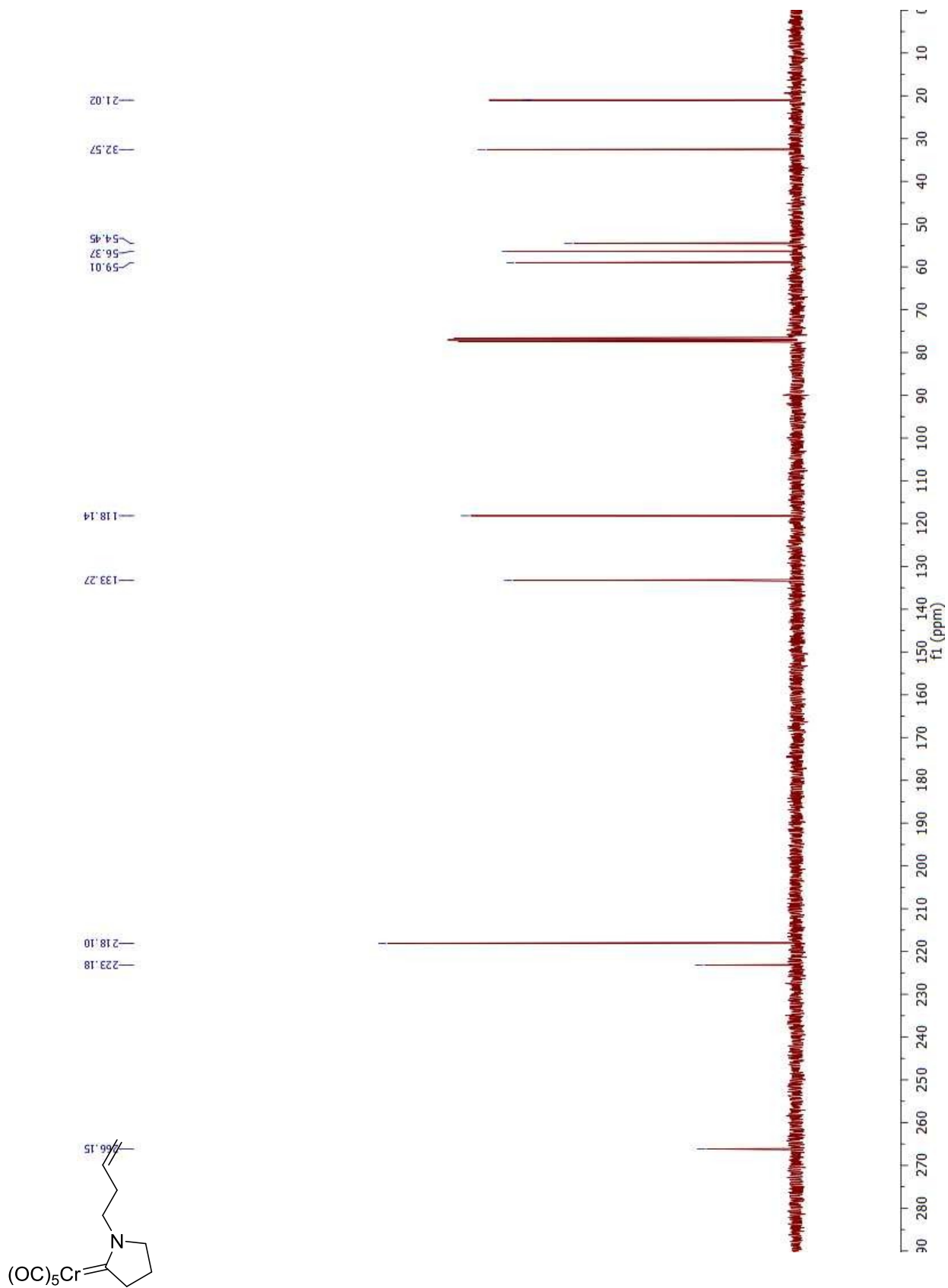
⁵ Nagashima, Y.; Yukimori, D.; Wang, C.; Uchiyama, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 8053.

ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS, DES CARBONES

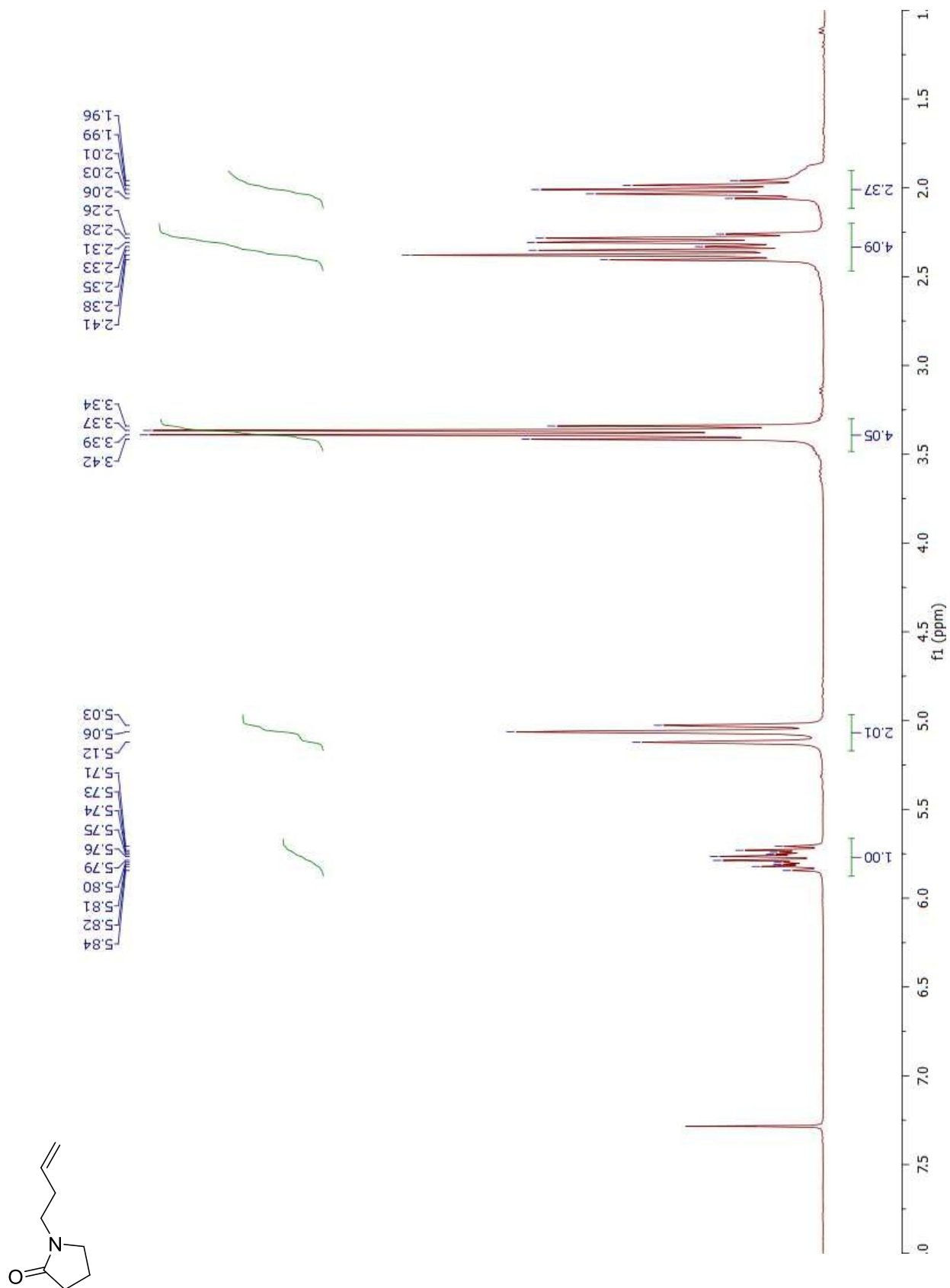
Pentacarbonyl[(1-(but-3-en-1-yl)pyrrolidin)methylene]chromium(0) (1-15)



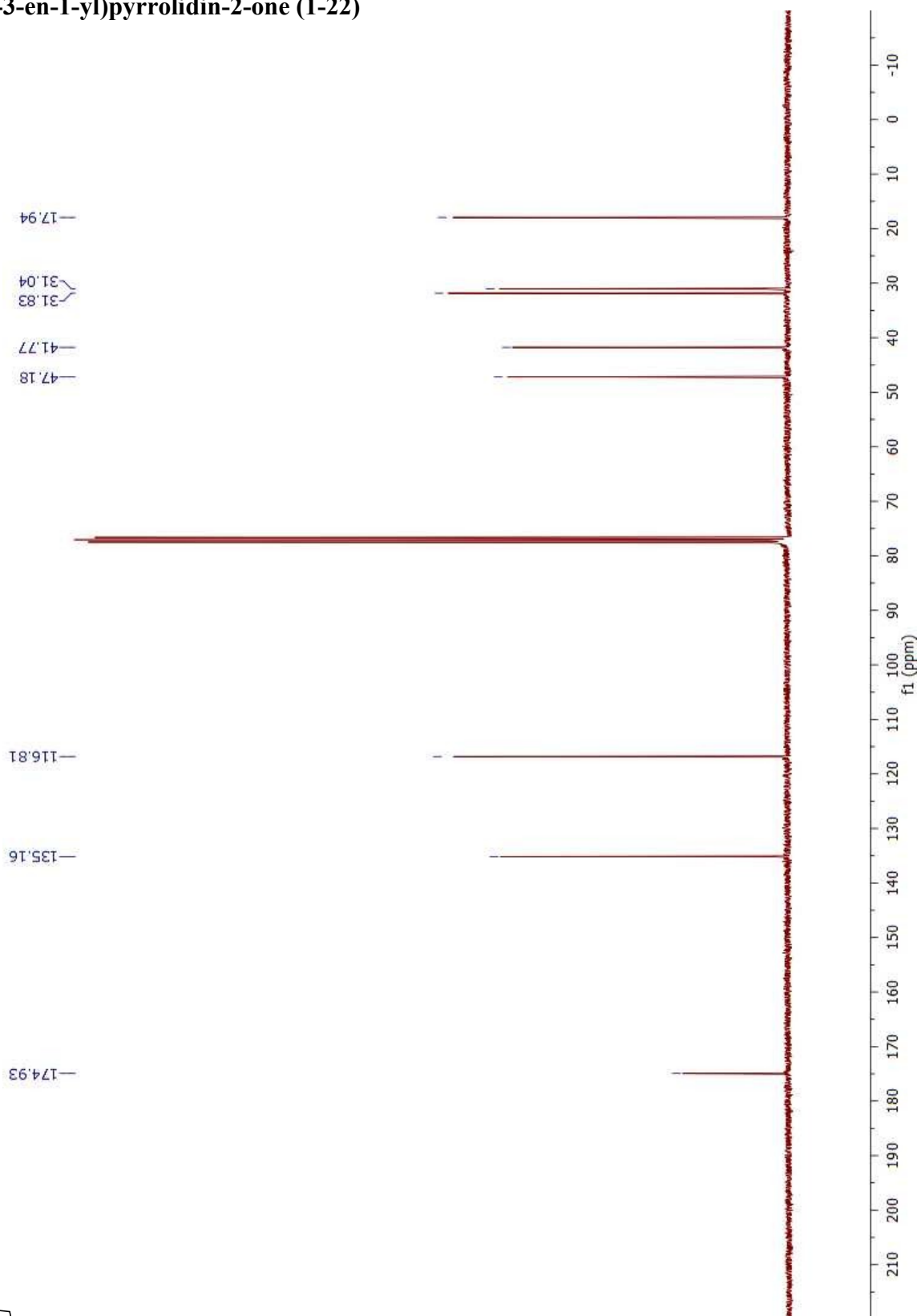
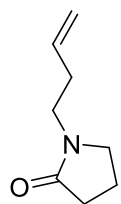
Pentacarbonyl[(1-(but-3-en-1-yl)pyrrolidin)methylene]chromium(0) (1-15)



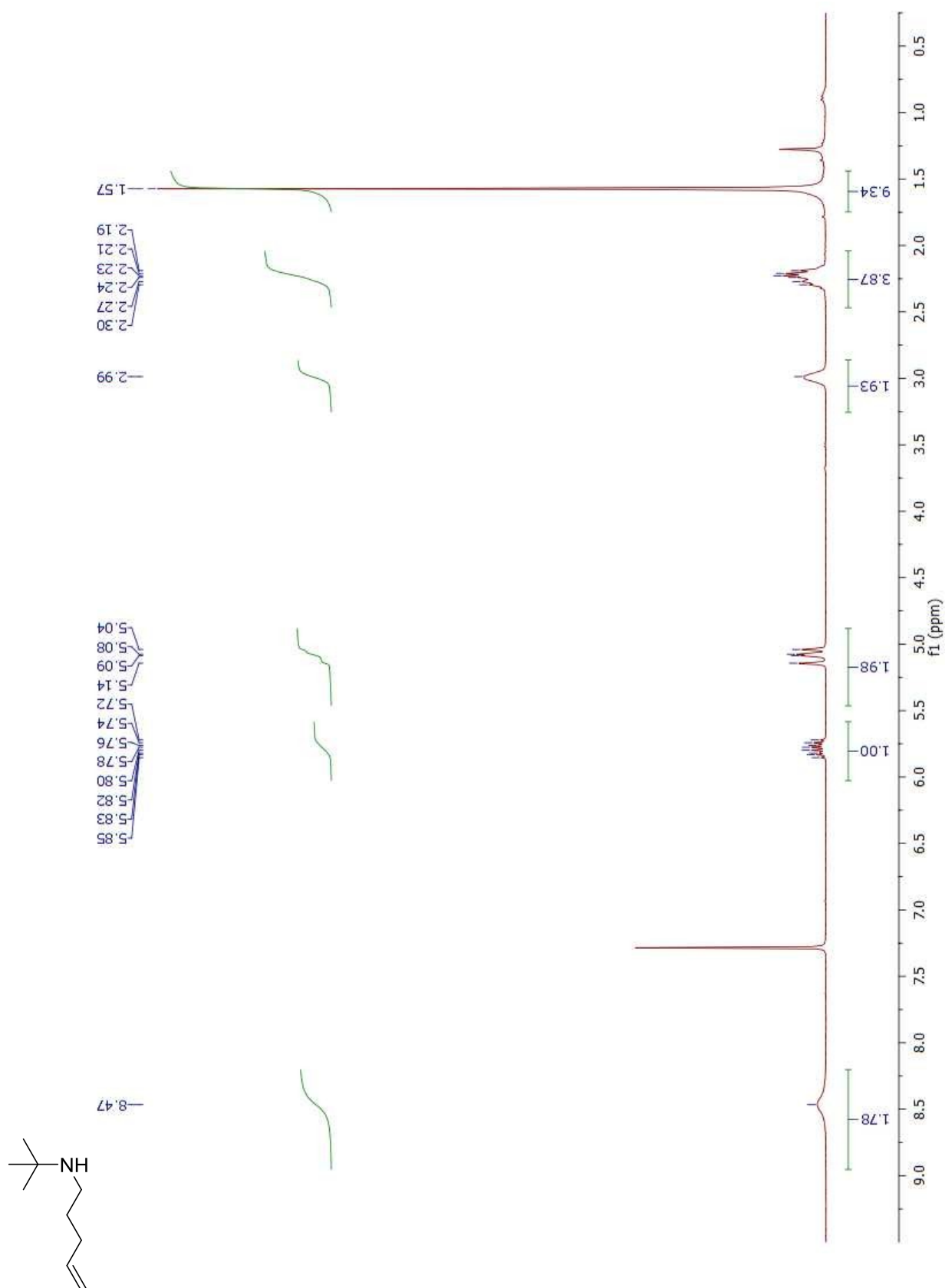
1-(But-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-one (1-22)



1-(But-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-one (1-22)

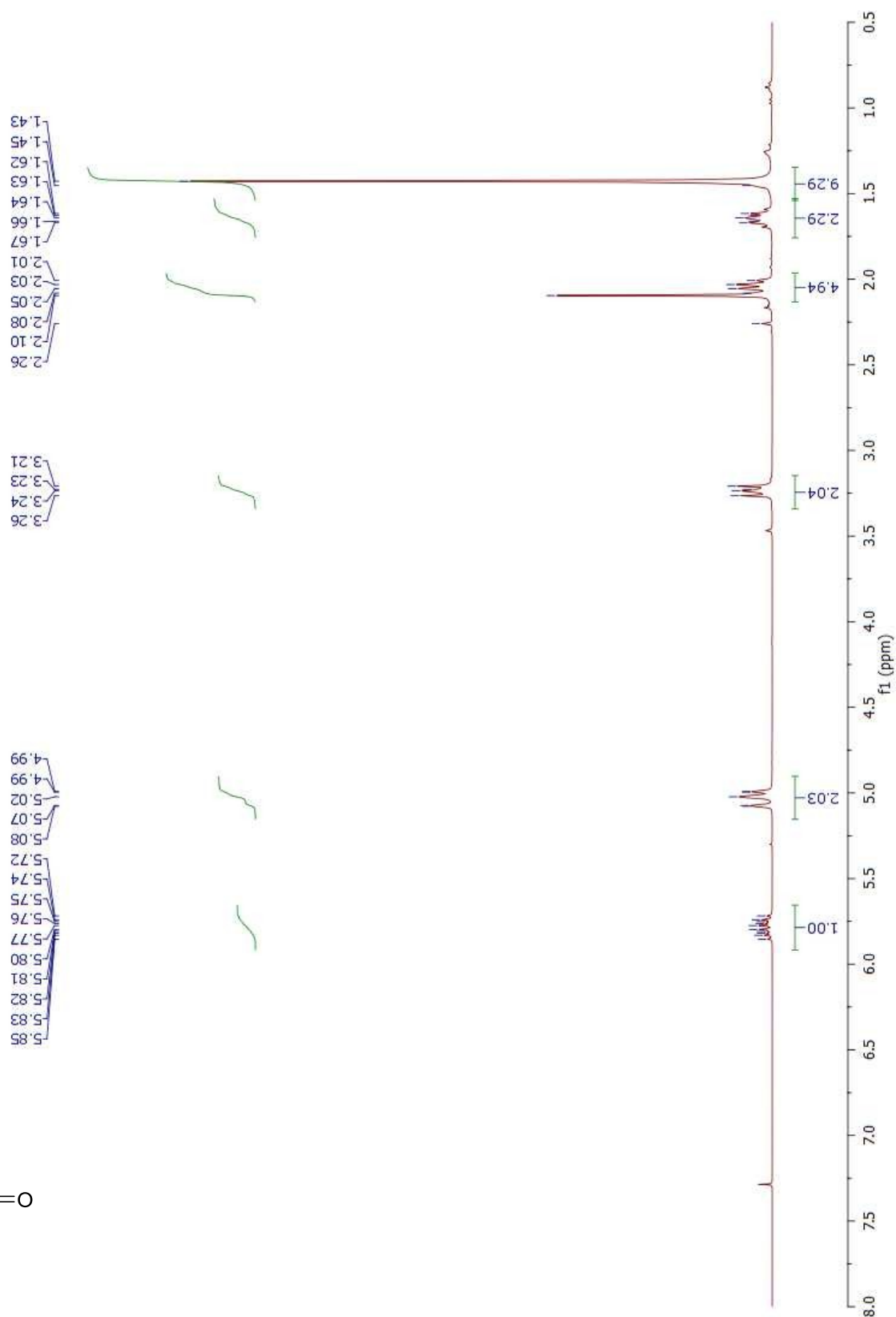
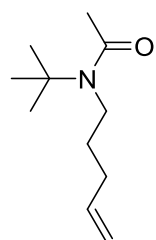


***N*-(*tert*-Butyl)pent-4-en-1-amine (1-29)**

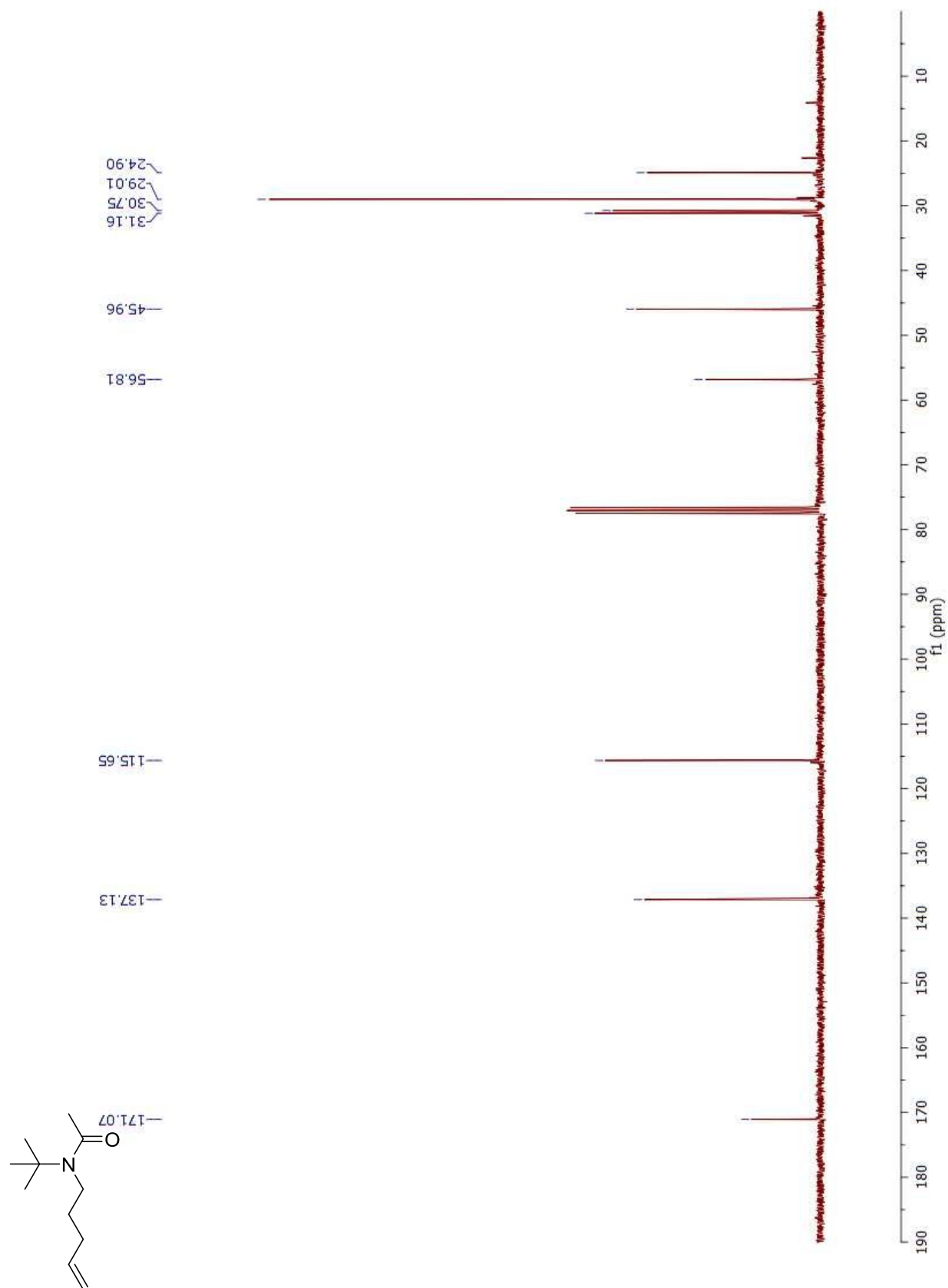


CC(C)(C)NCCCC=C

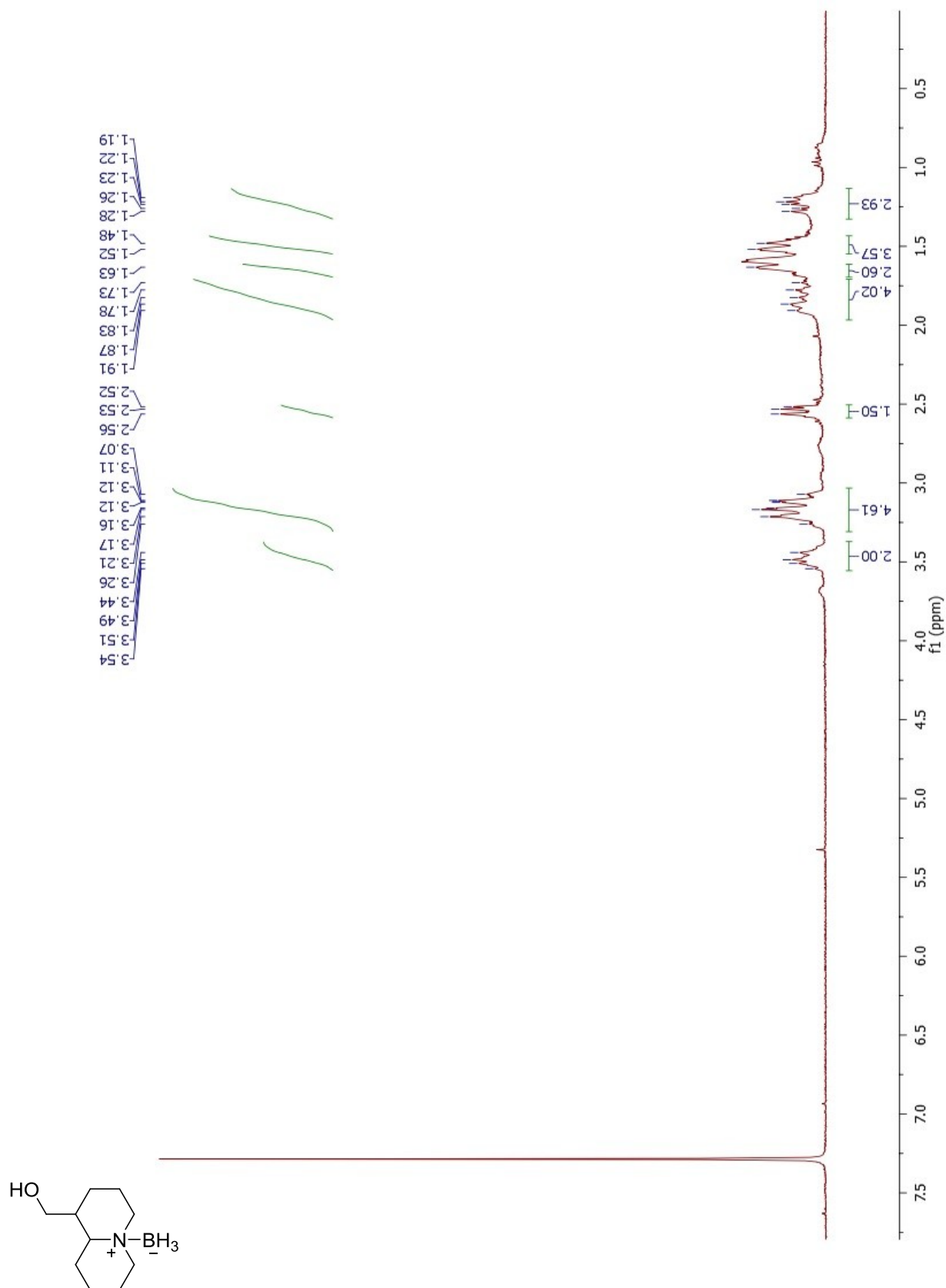
***N*-(*tert*-Butyl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)acetamide (1-30)**



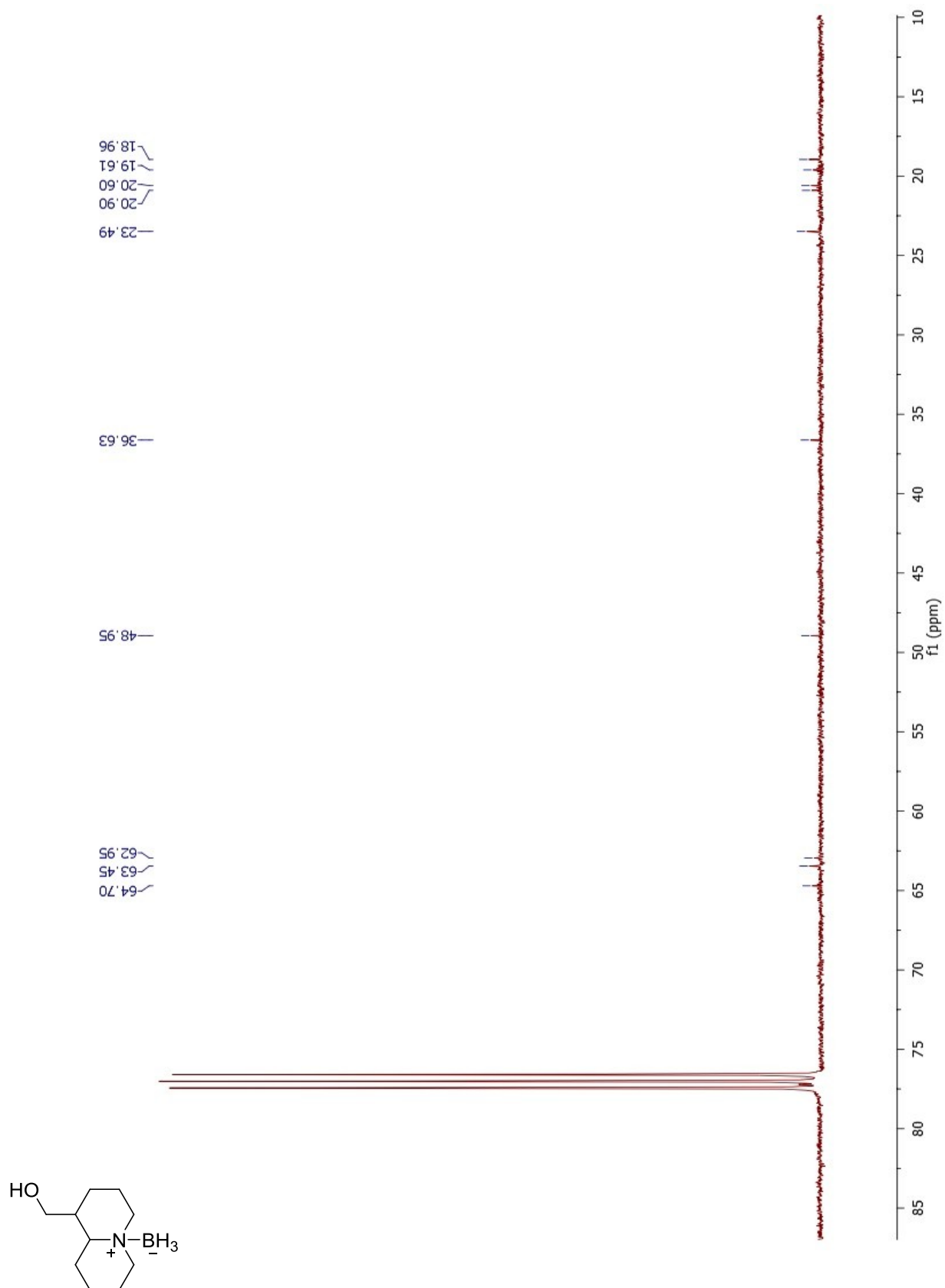
***N*-(*tert*-Butyl)-*N*-(pent-4-en-1-yl)acetamide (1-30)**



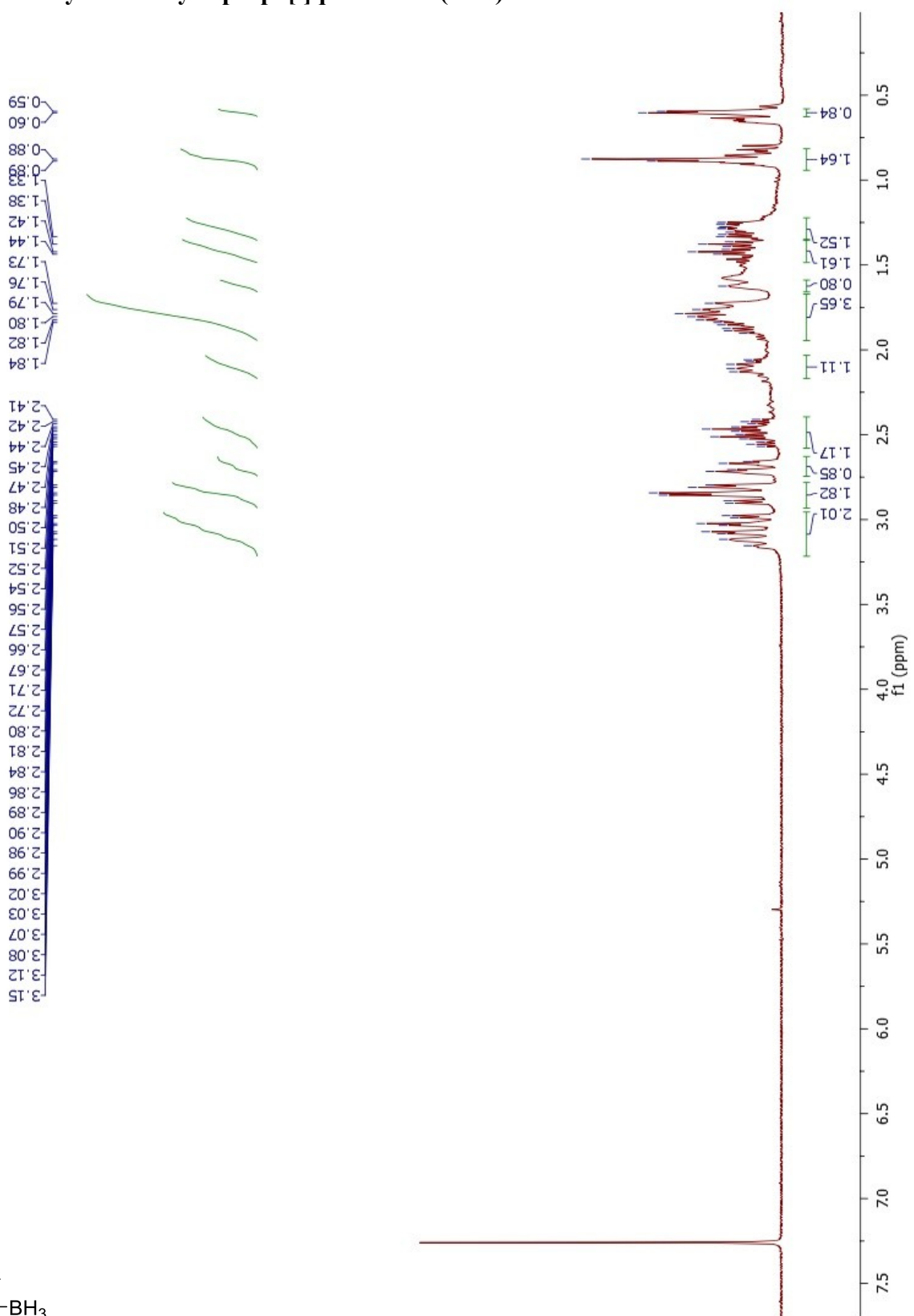
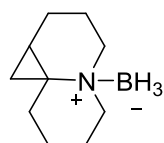
Borane (octahydro-2H-quinolizin-1-yl)methanol (2-36)



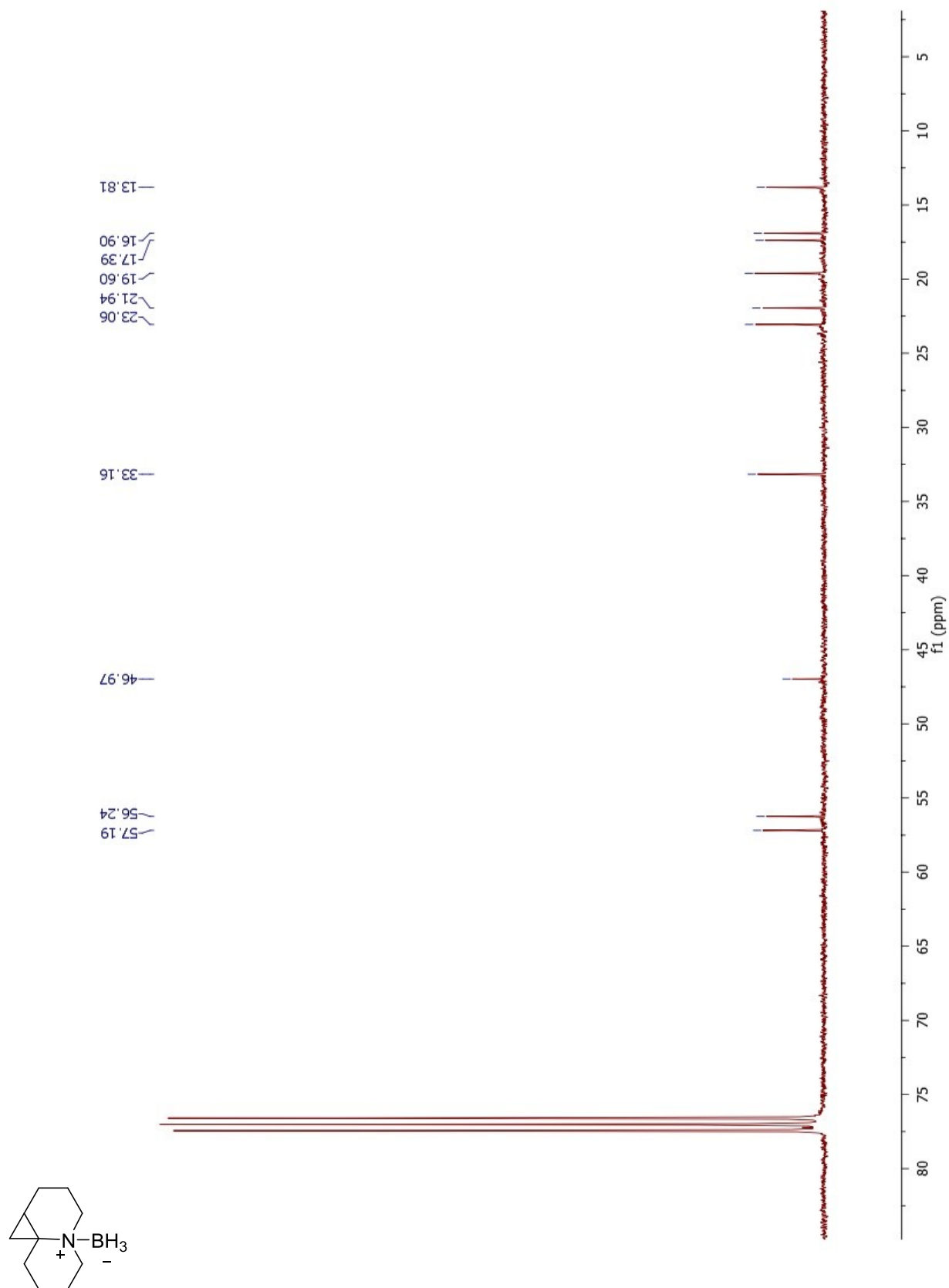
Borane (octahydro-2H-quinolizin-1-yl)methanol (2-36)



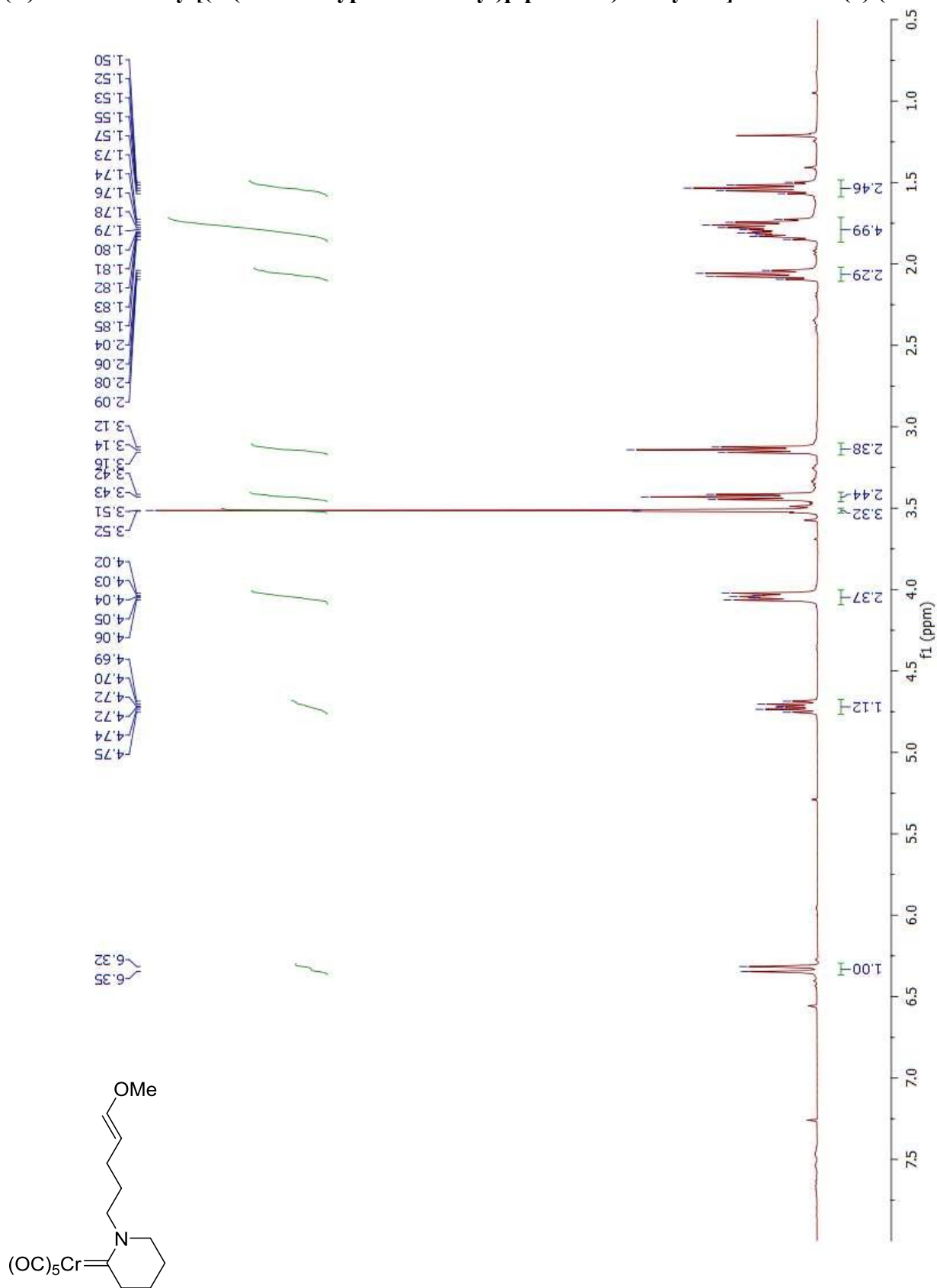
Borane octahydro-1H-cyclopropa[i]quinolizine (2-38)



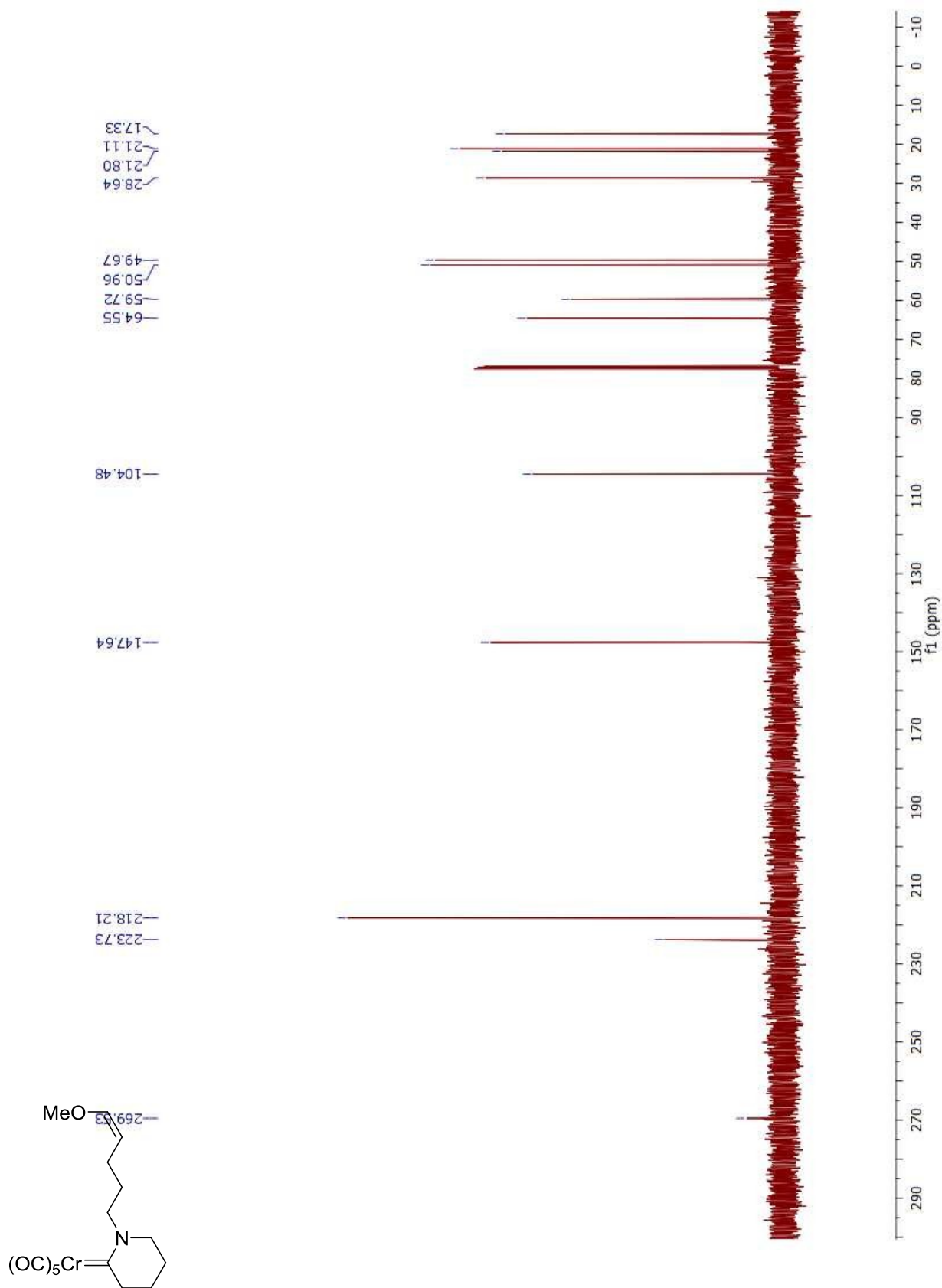
Borane octahydro-1H-cyclopropa[i]quinolizine (2-38)



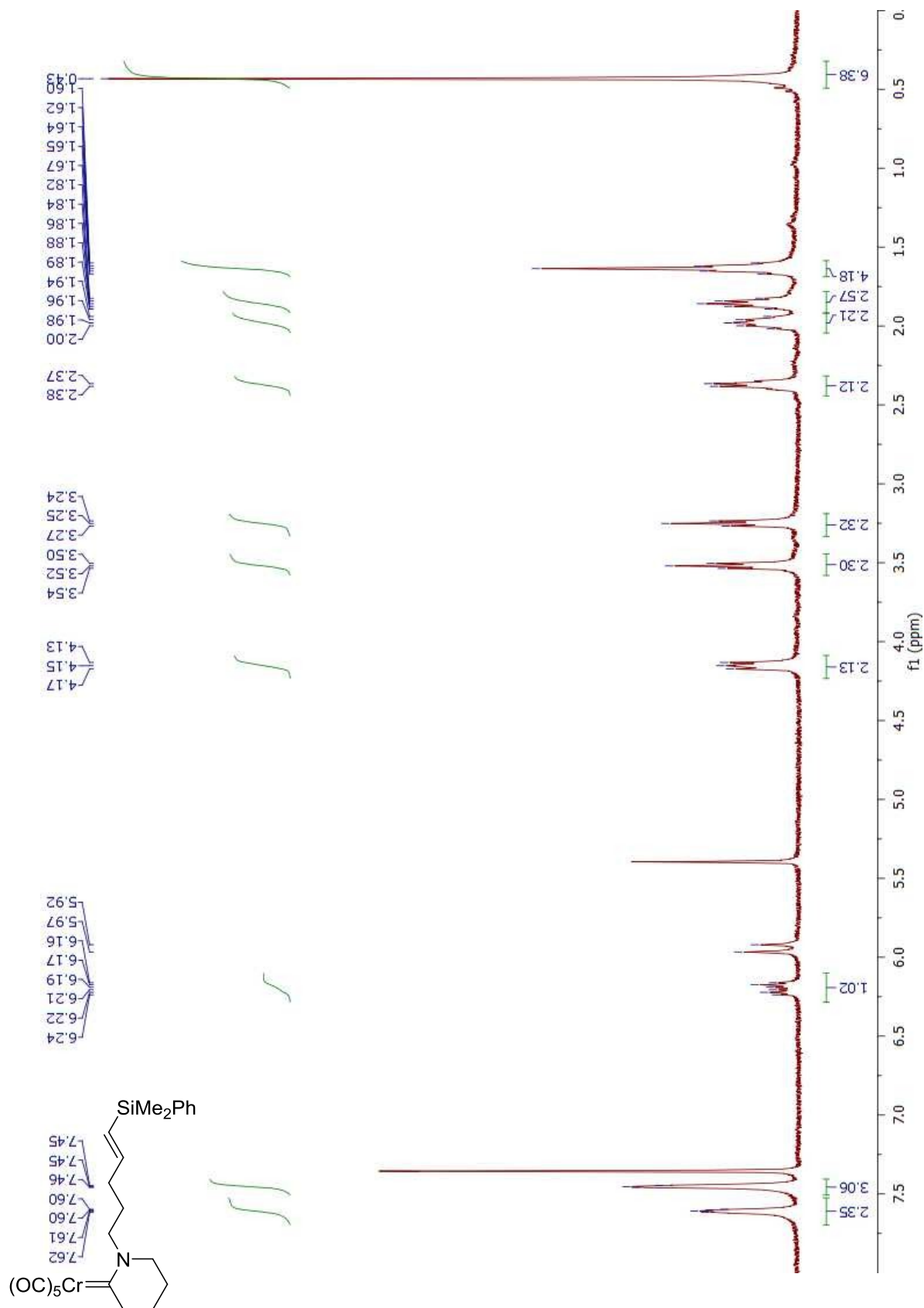
(*E*)-Pentacarbonyl[(1-(5-methoxypent-4-en-1-yl)piperidine)methylene]chromium(0) (2-41a)



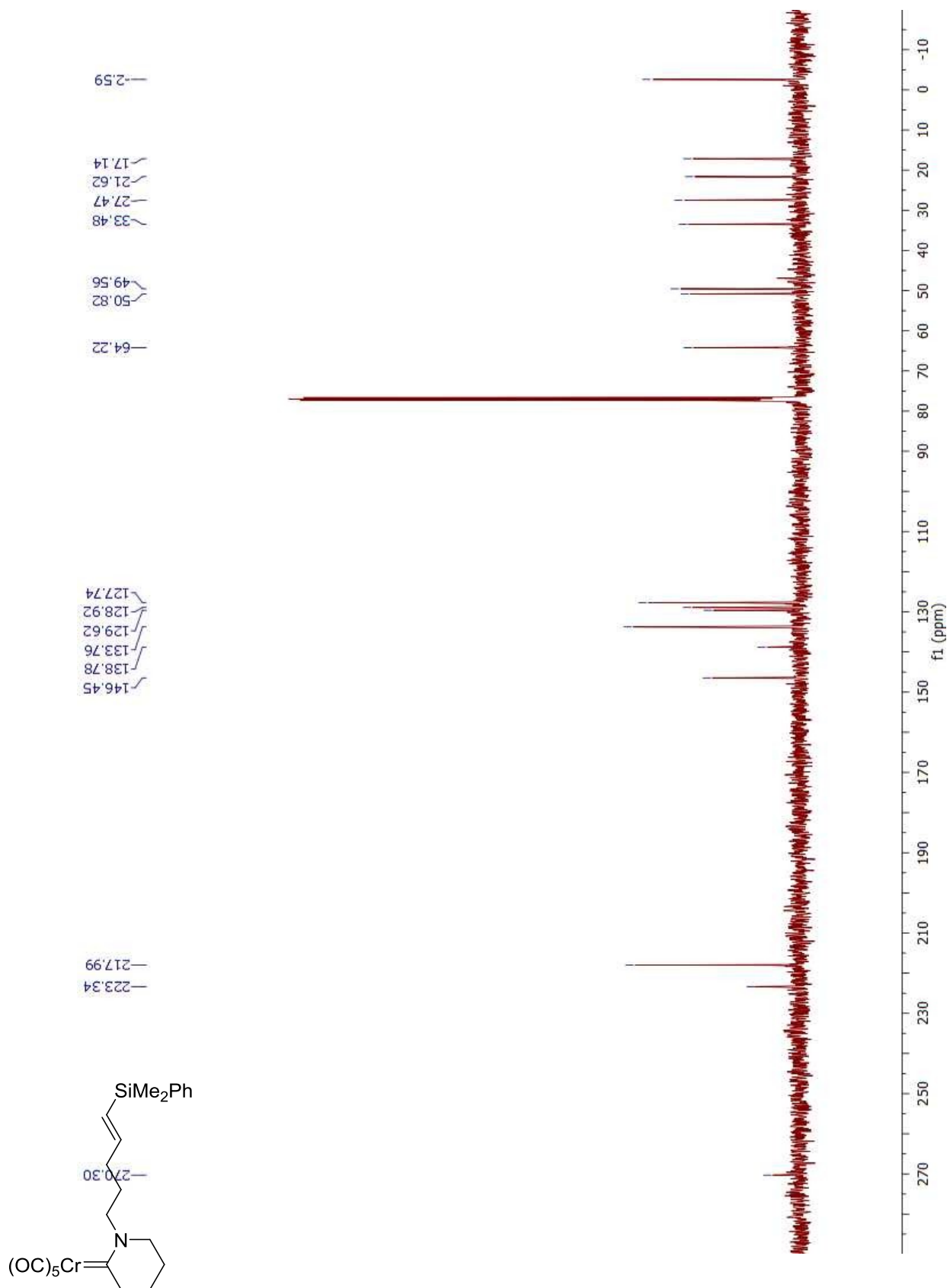
(Z)-Pentacarbonyl[(1-(5-methoxypent-4-en-1-yl)piperidine)methylene]chromium(0) (2-41b)



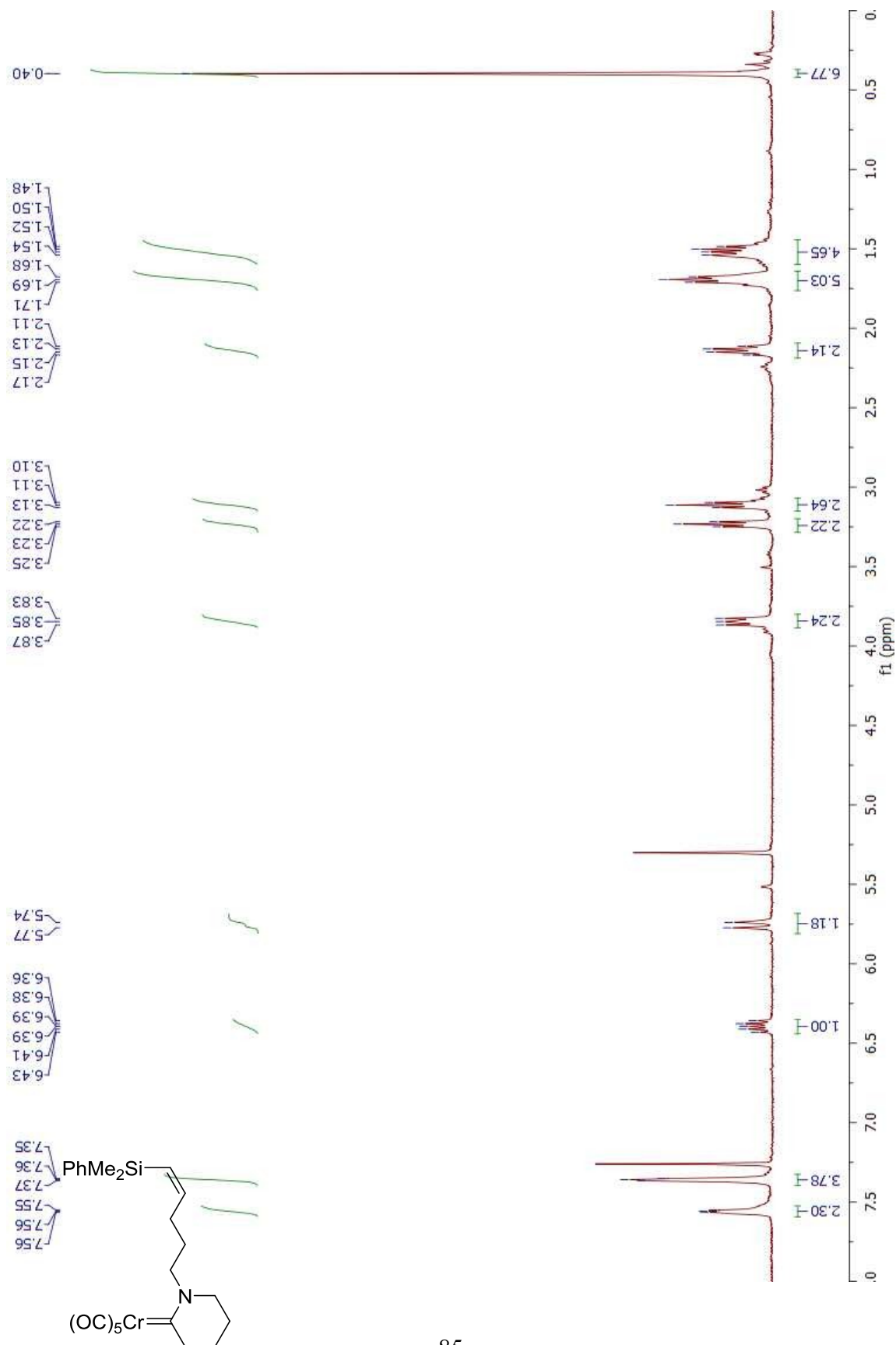
(*E*)-Pentacarbonyl[(1-(5-methoxypent-4-en-1-yl)piperidine)methylene]chromium(0)(2-42a)



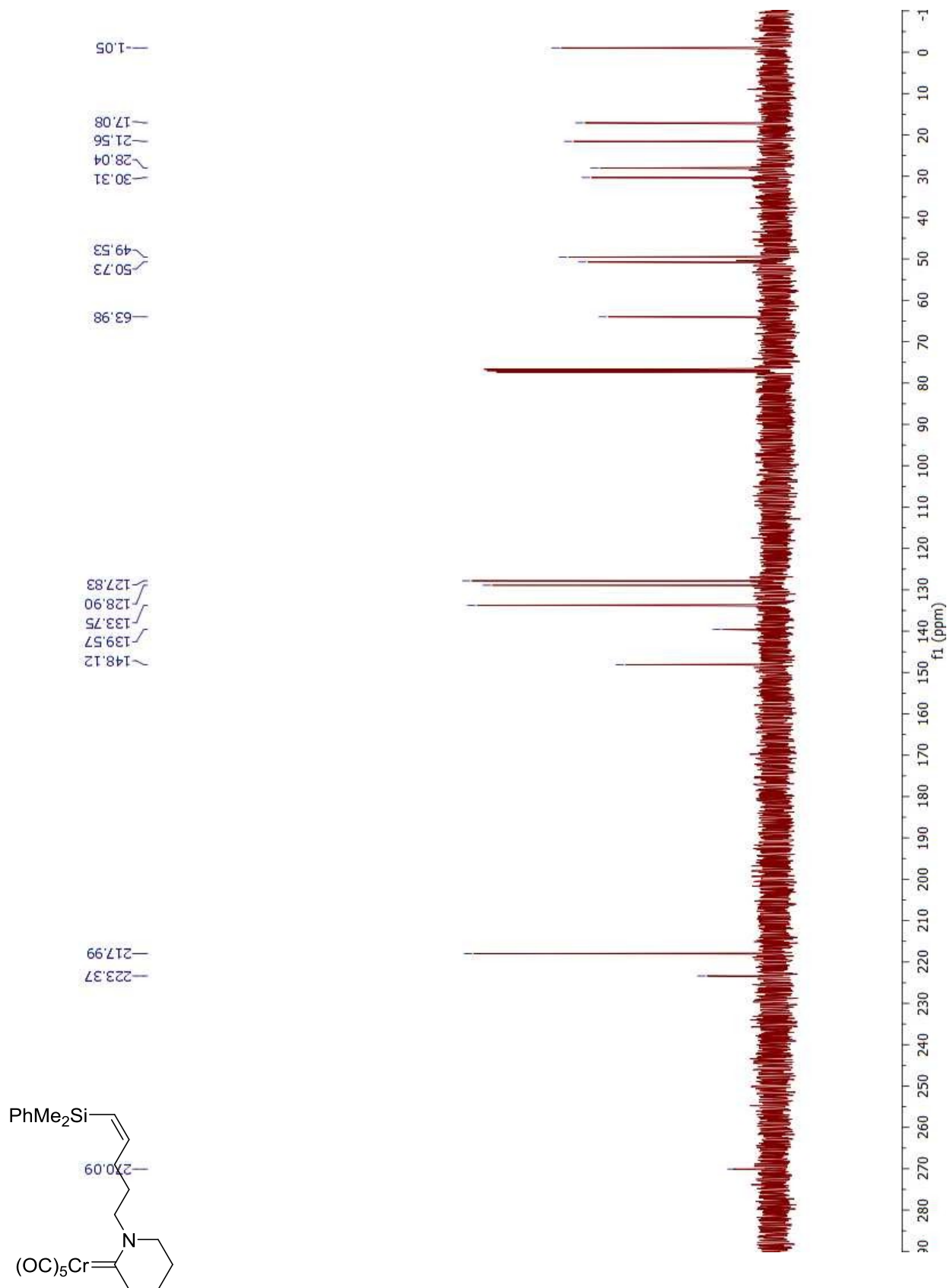
(*E*)-Pentacarbonyl[(1-(5-methoxypent-4-en-1-yl)piperidine)methylene]chromium(0) (2-42a)



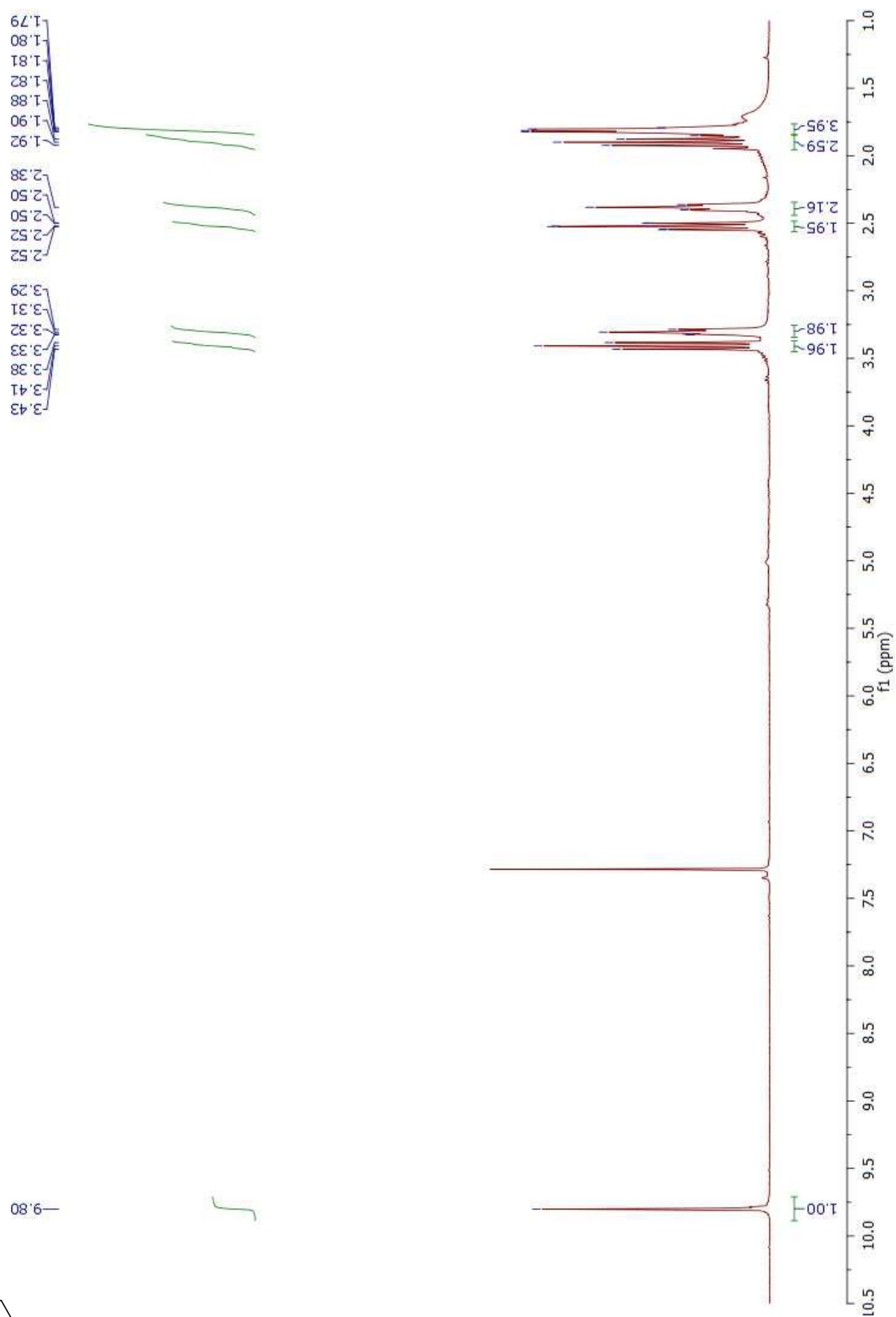
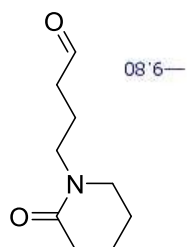
(Z)-Pentacarbonyl[(1-(5-methoxypent-4-en-1-yl)piperidine)methylene]chromium(0) (2-42b)



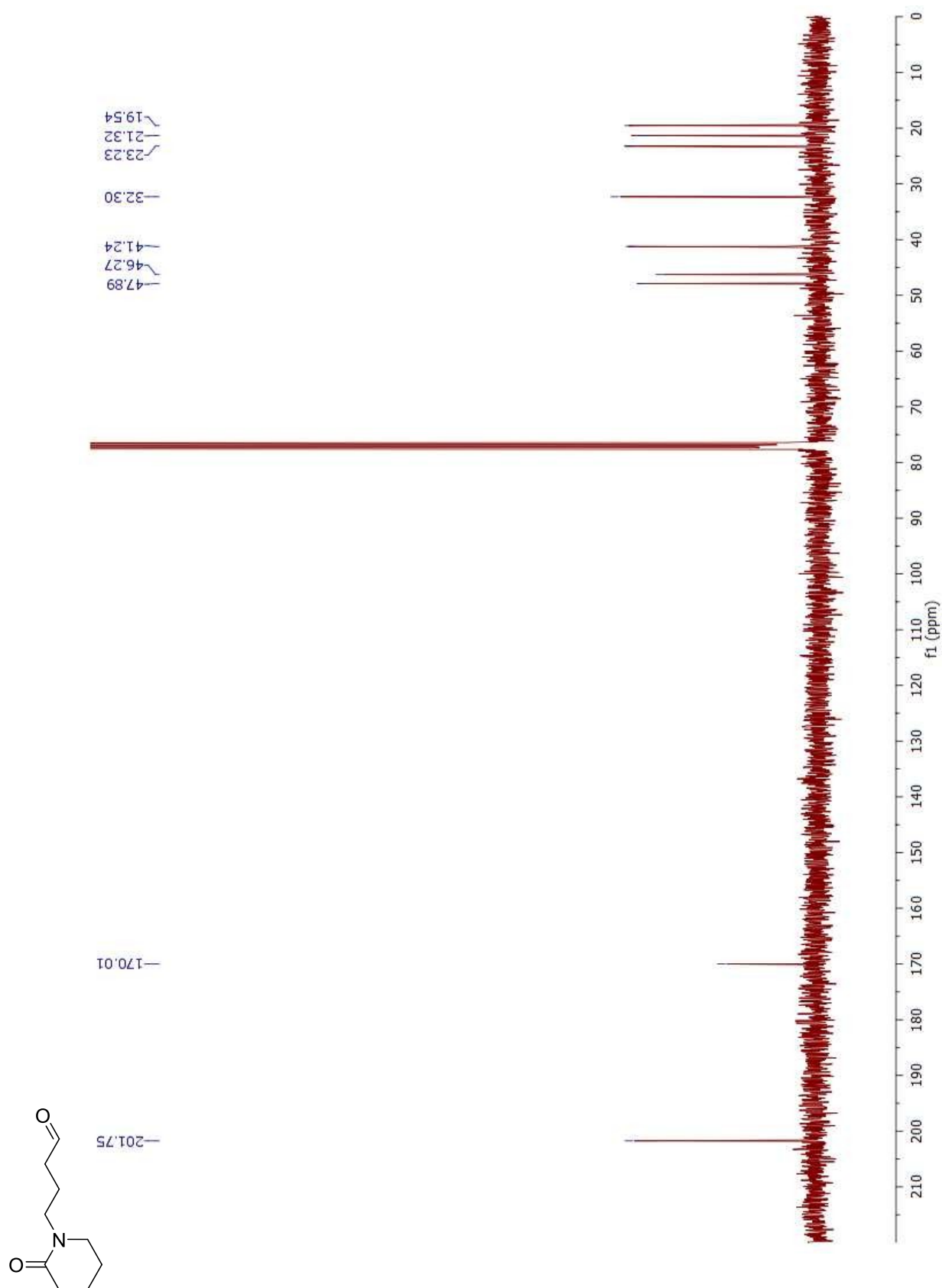
(Z)-Pentacarbonyl[(1-(5-methoxypent-4-en-1-yl)piperidine)methylene]chromium(0) (2-42b)



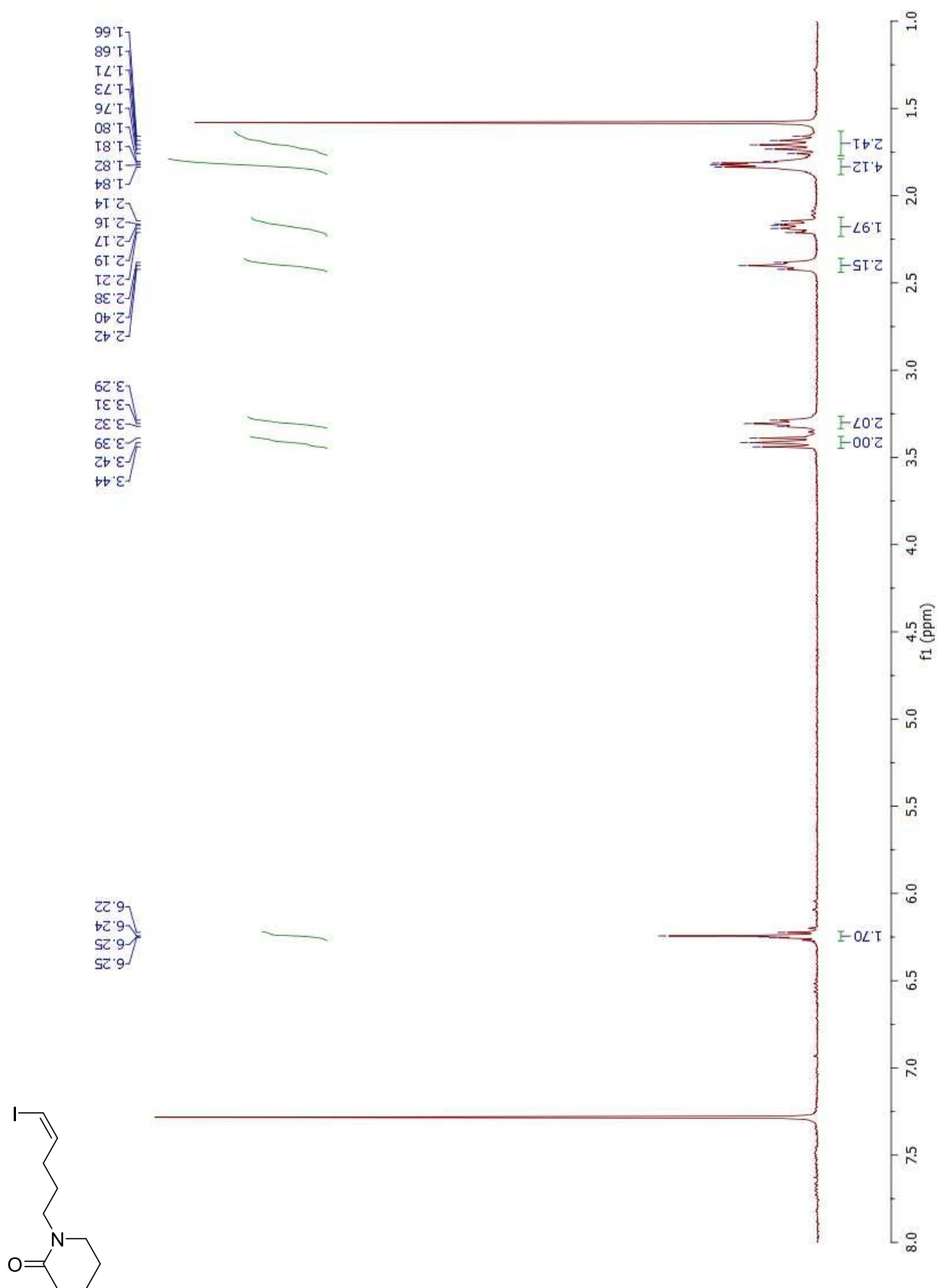
***N*-(1-Oxobutan-4-yl)piperidin-2-one (2-43)**



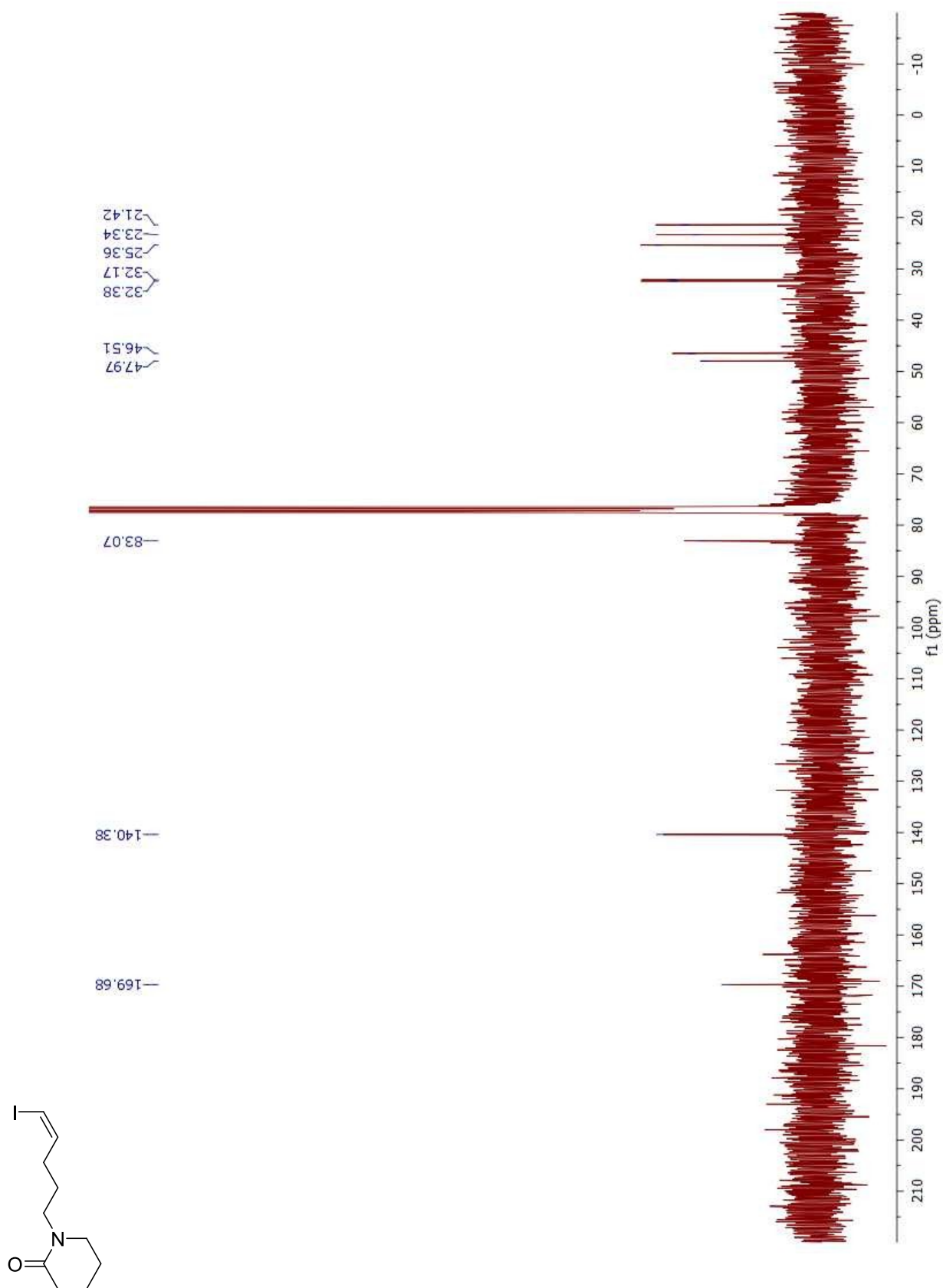
4-(2-Oxopiperidin-1-yl)butanal (2-43)



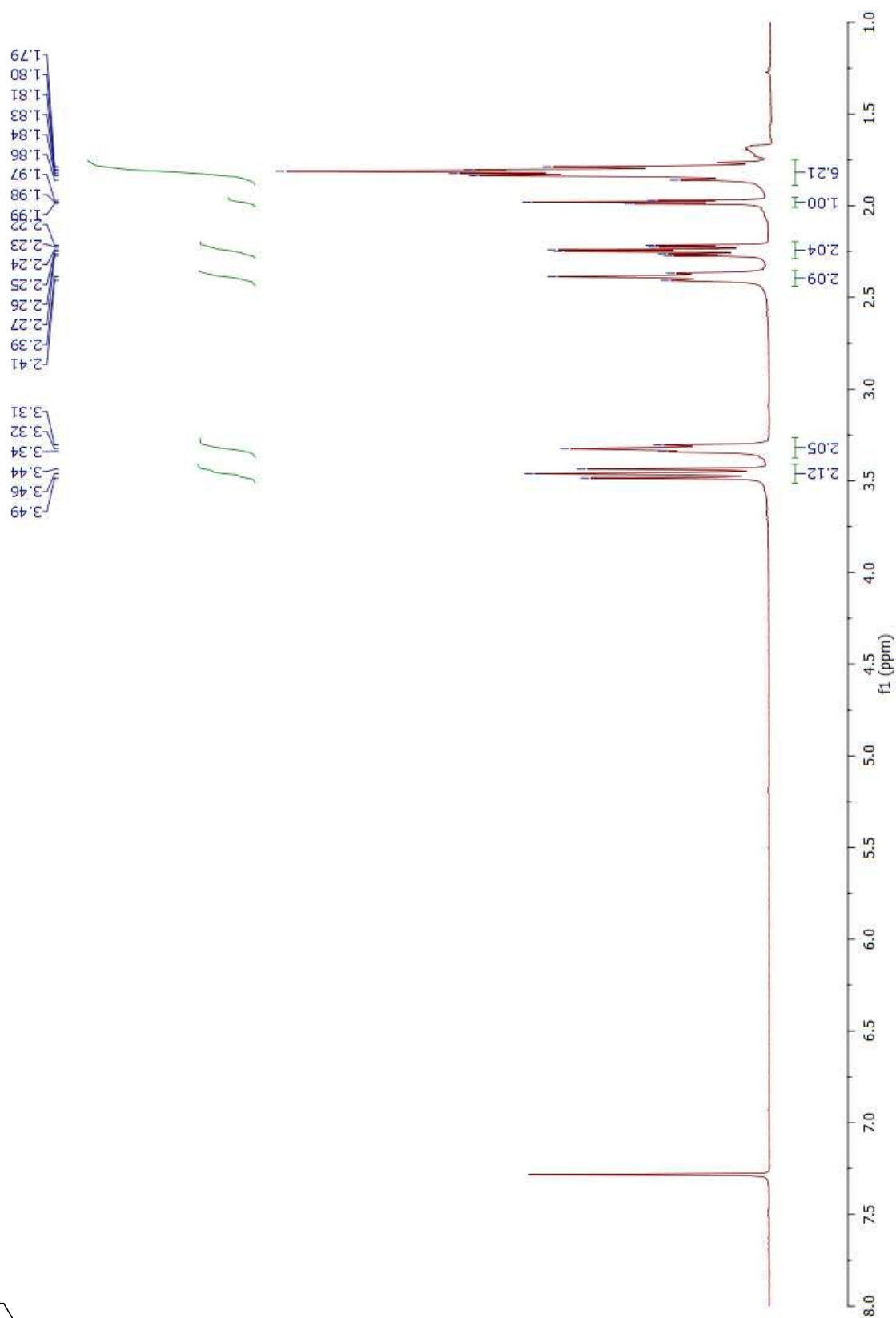
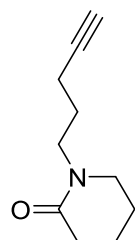
(Z)-1-(5-Iodopent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (2-44)



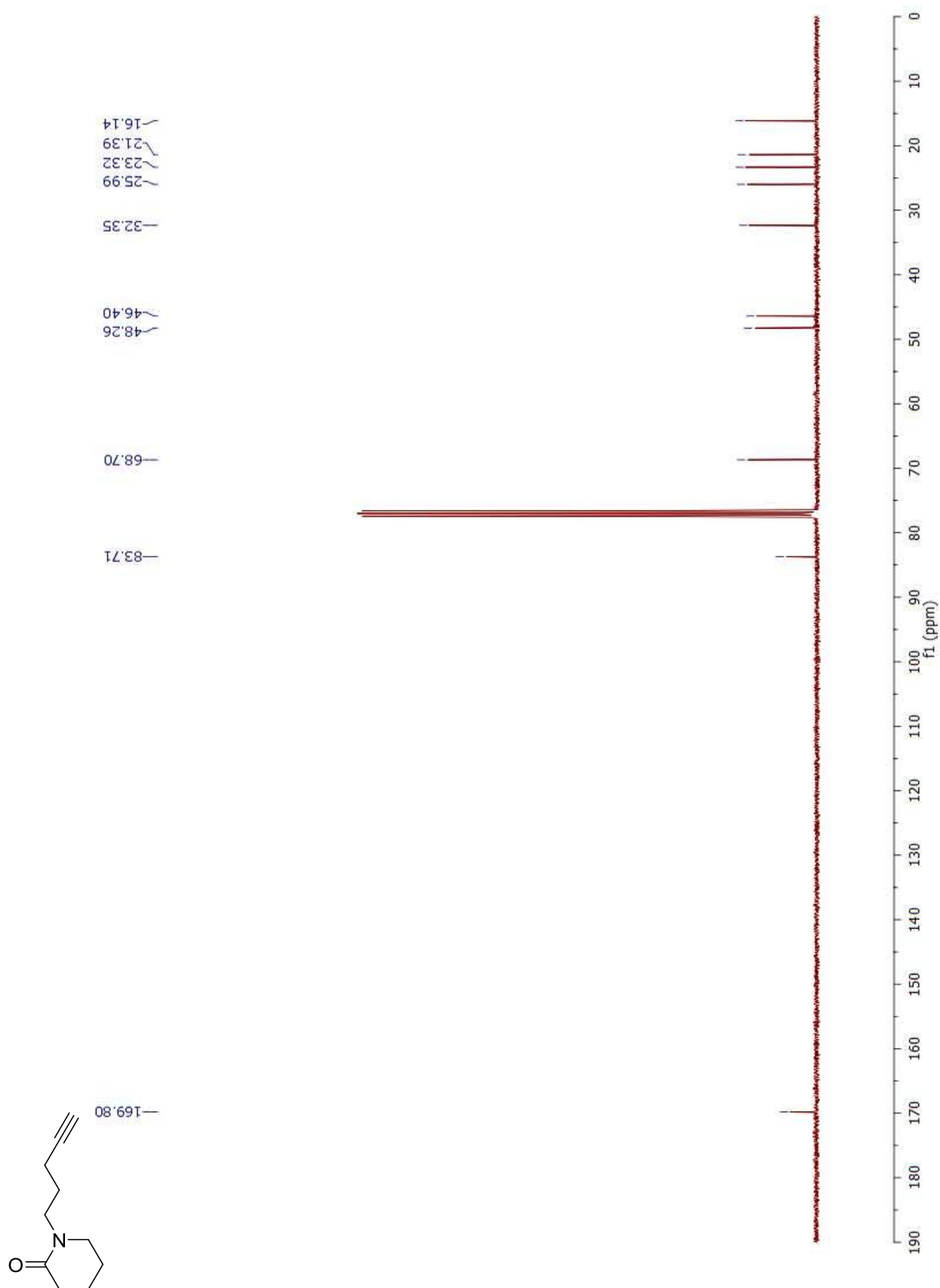
(Z)-1-(5-Iodopent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (2-44)



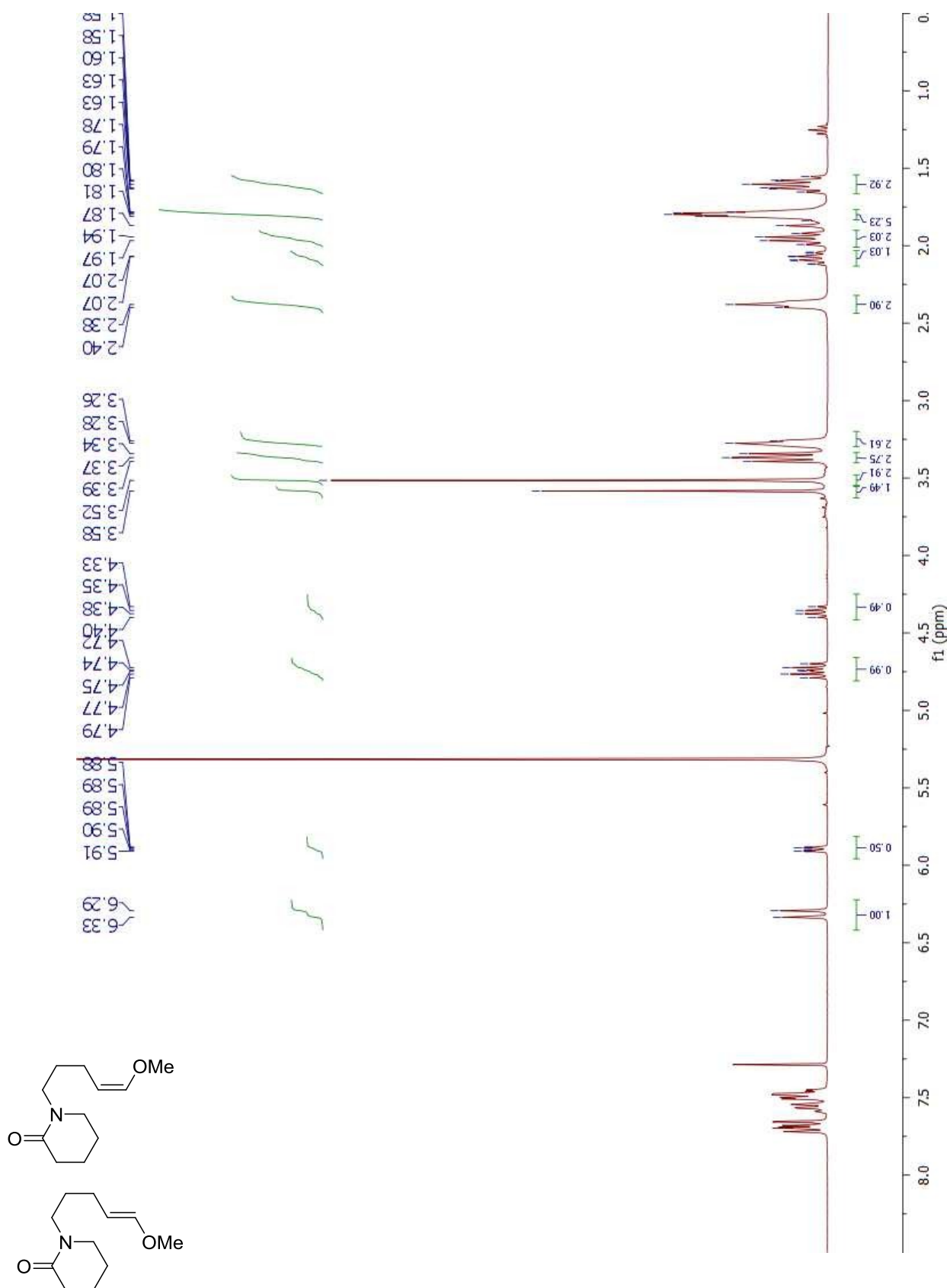
1-(Pent-4-yn-1-yl)piperidin-2-one (2-47)



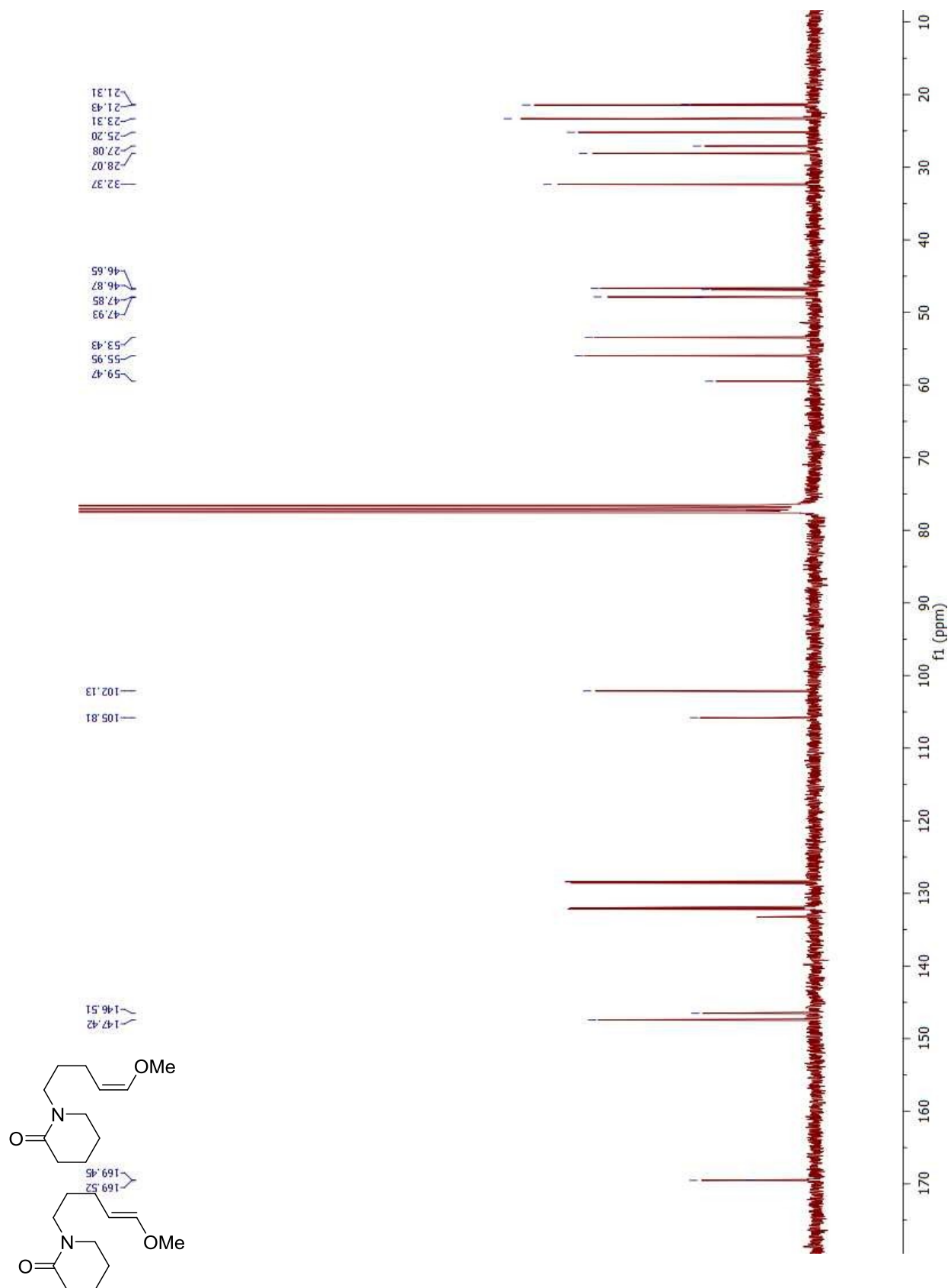
1-(Pent-4-yn-1-yl)piperidin-2-one (2-47)



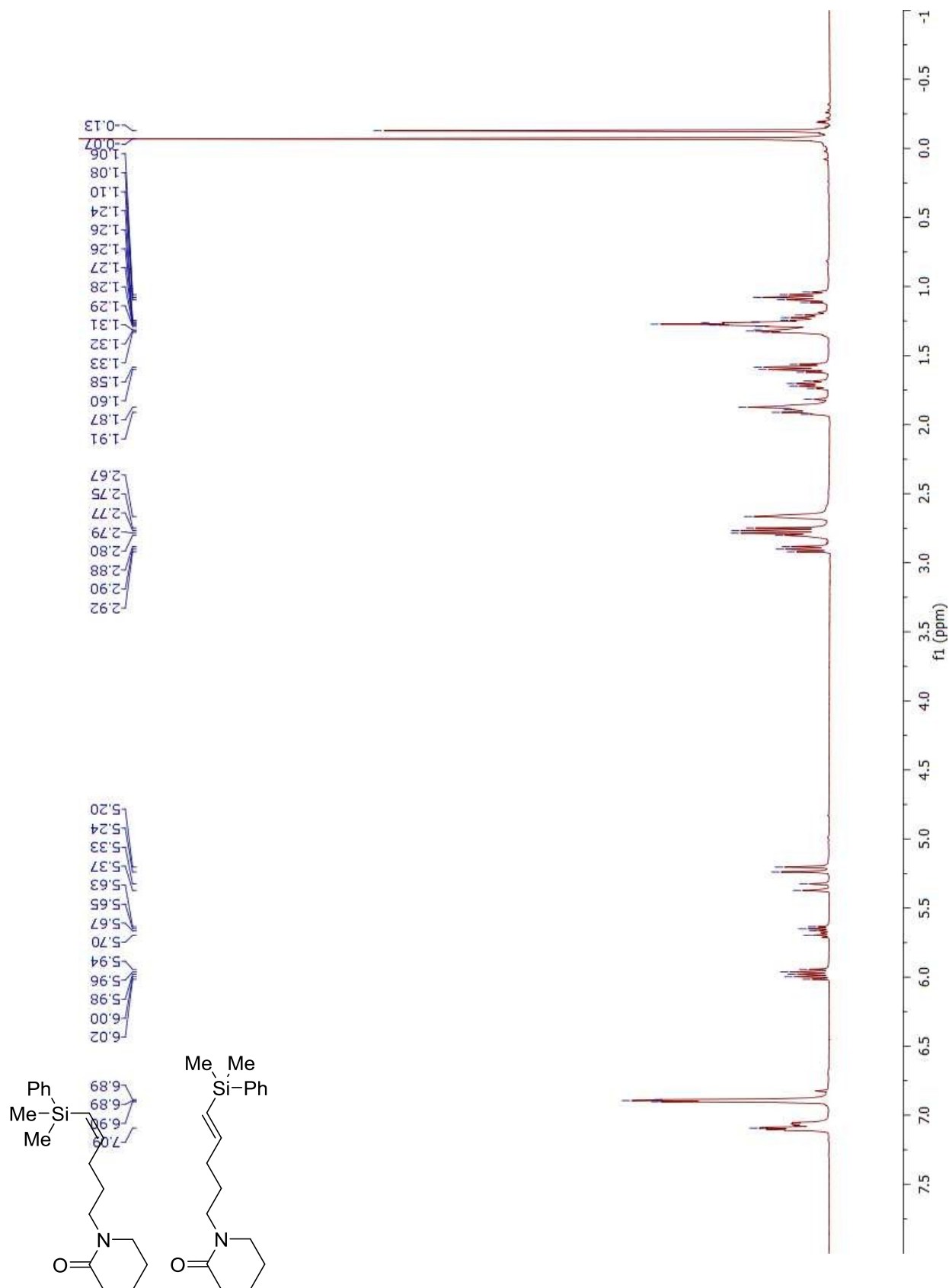
1-(5-Methoxypent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (2-48)



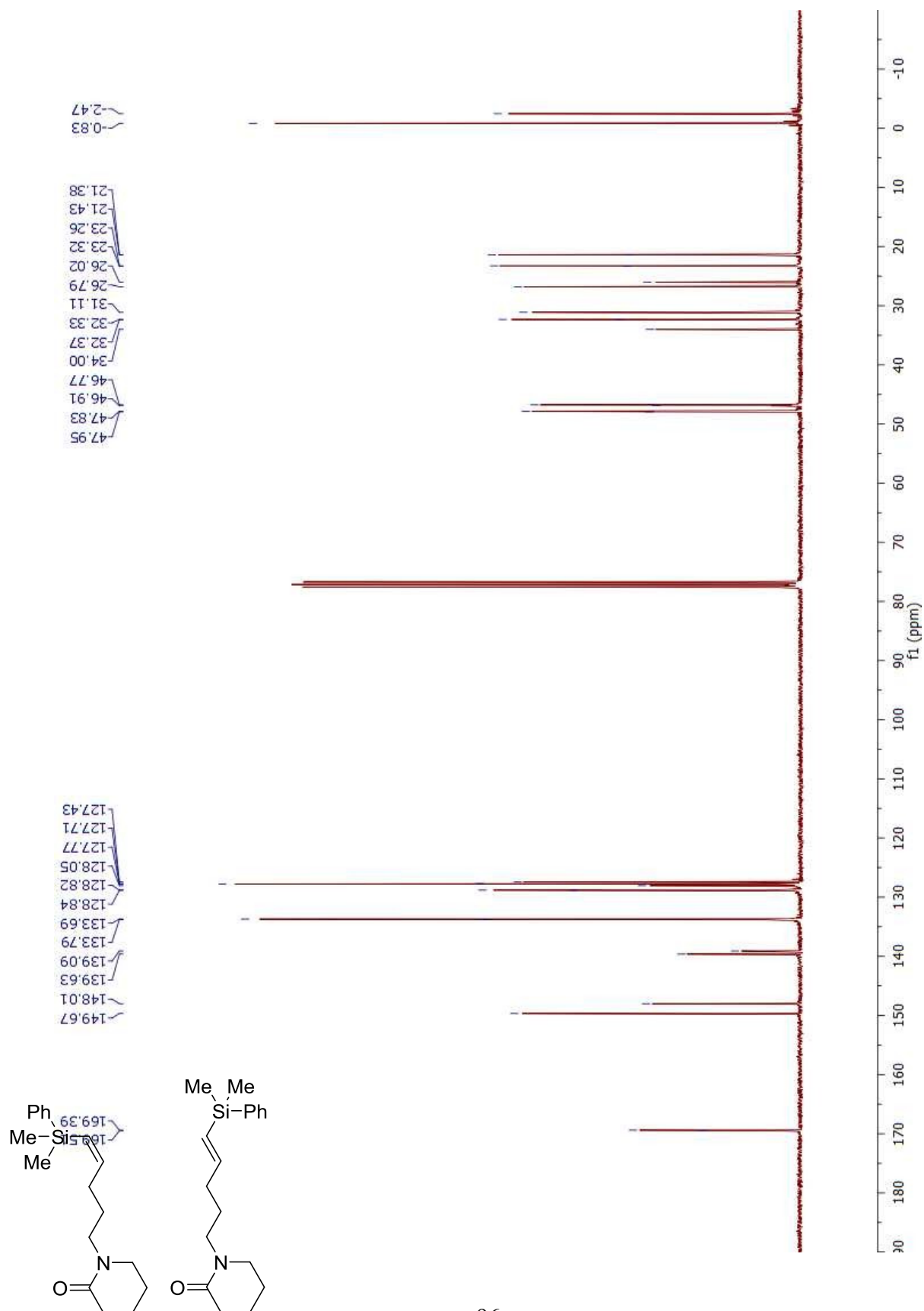
1-(5-Methoxypent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (2-48)



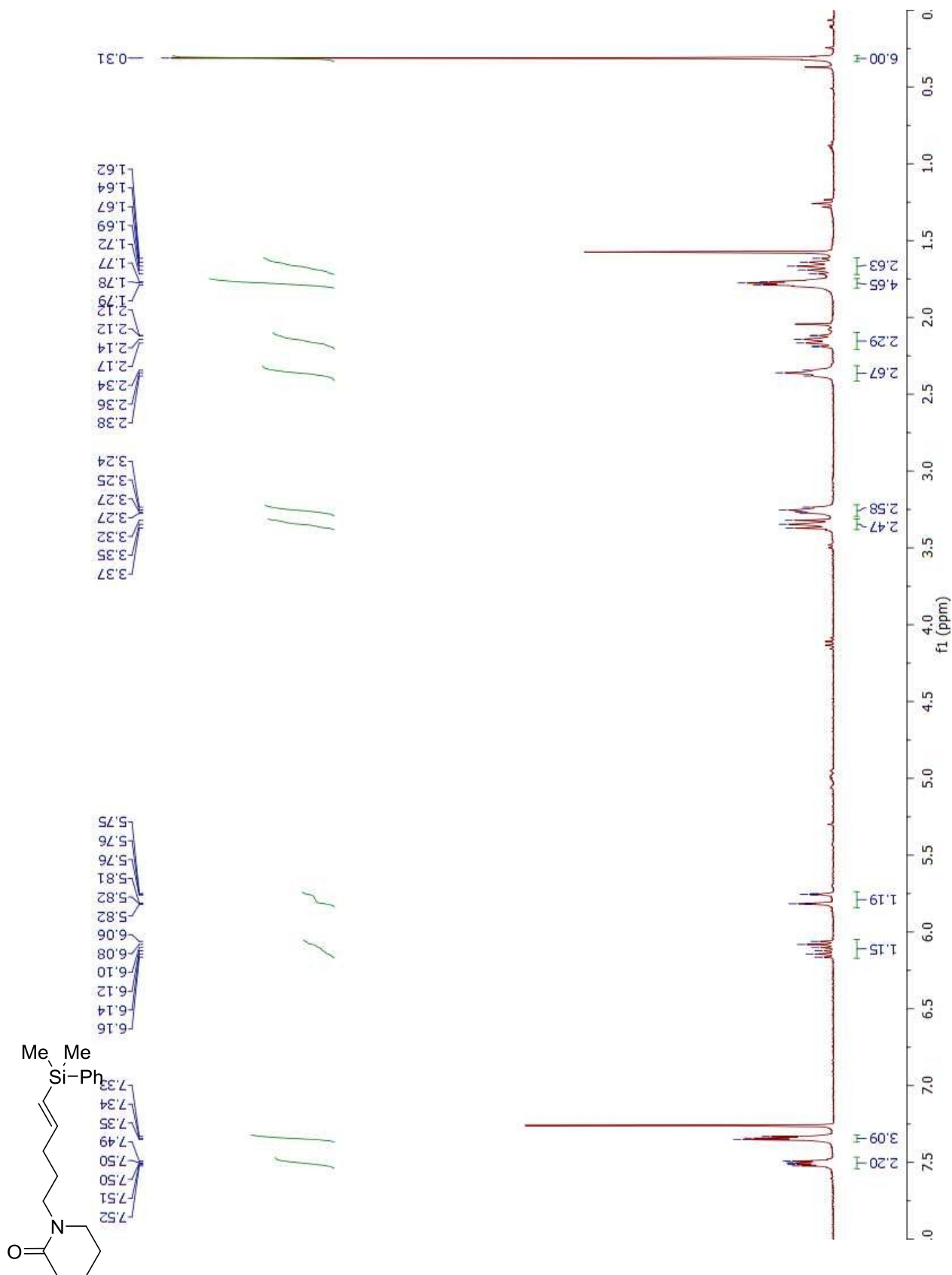
1-(5-(Dimethyl(phenyl)silyl)pent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (2-49)



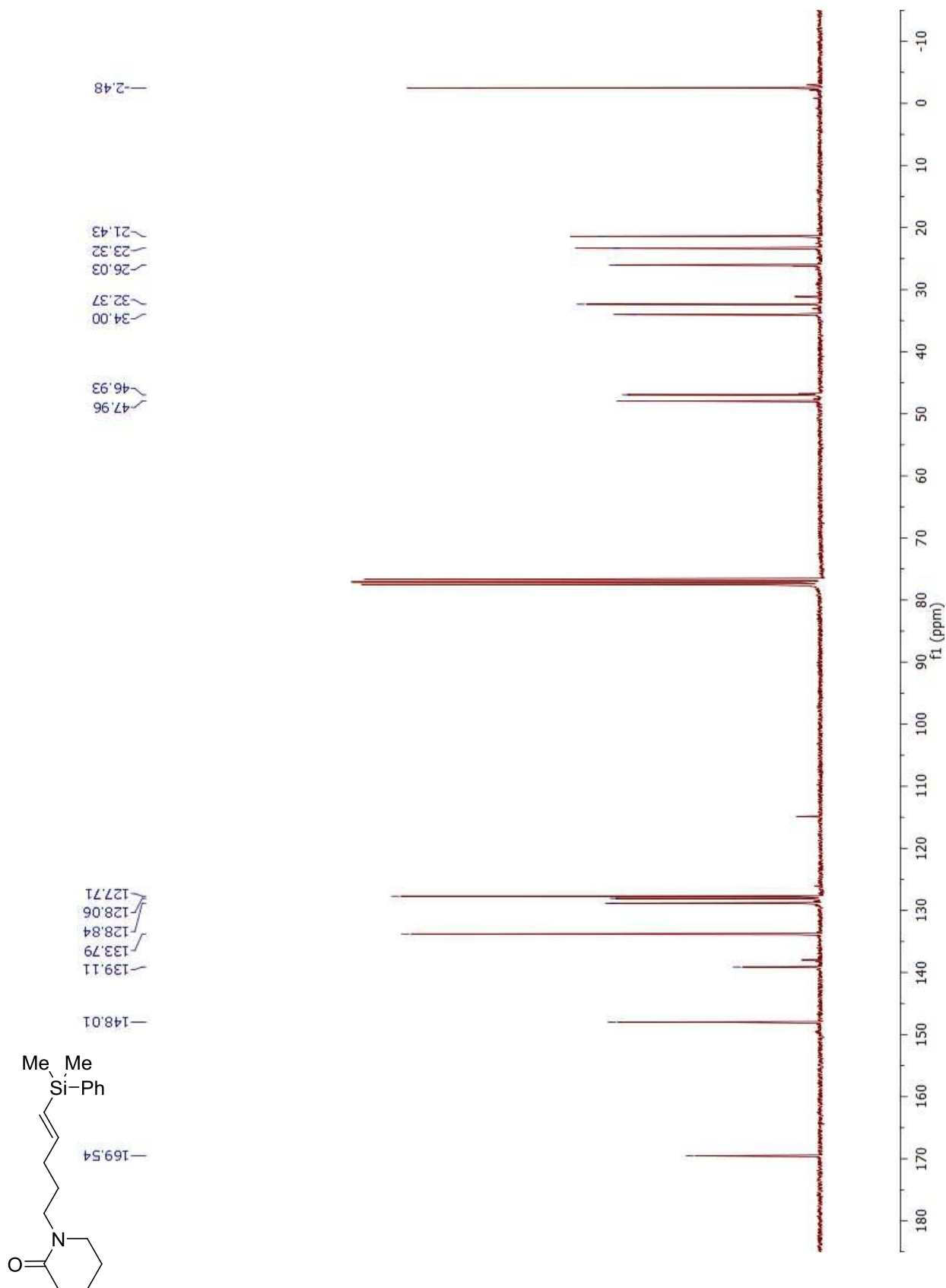
1-(5-(Dimethyl(phenyl)silyl)pent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (2-49)



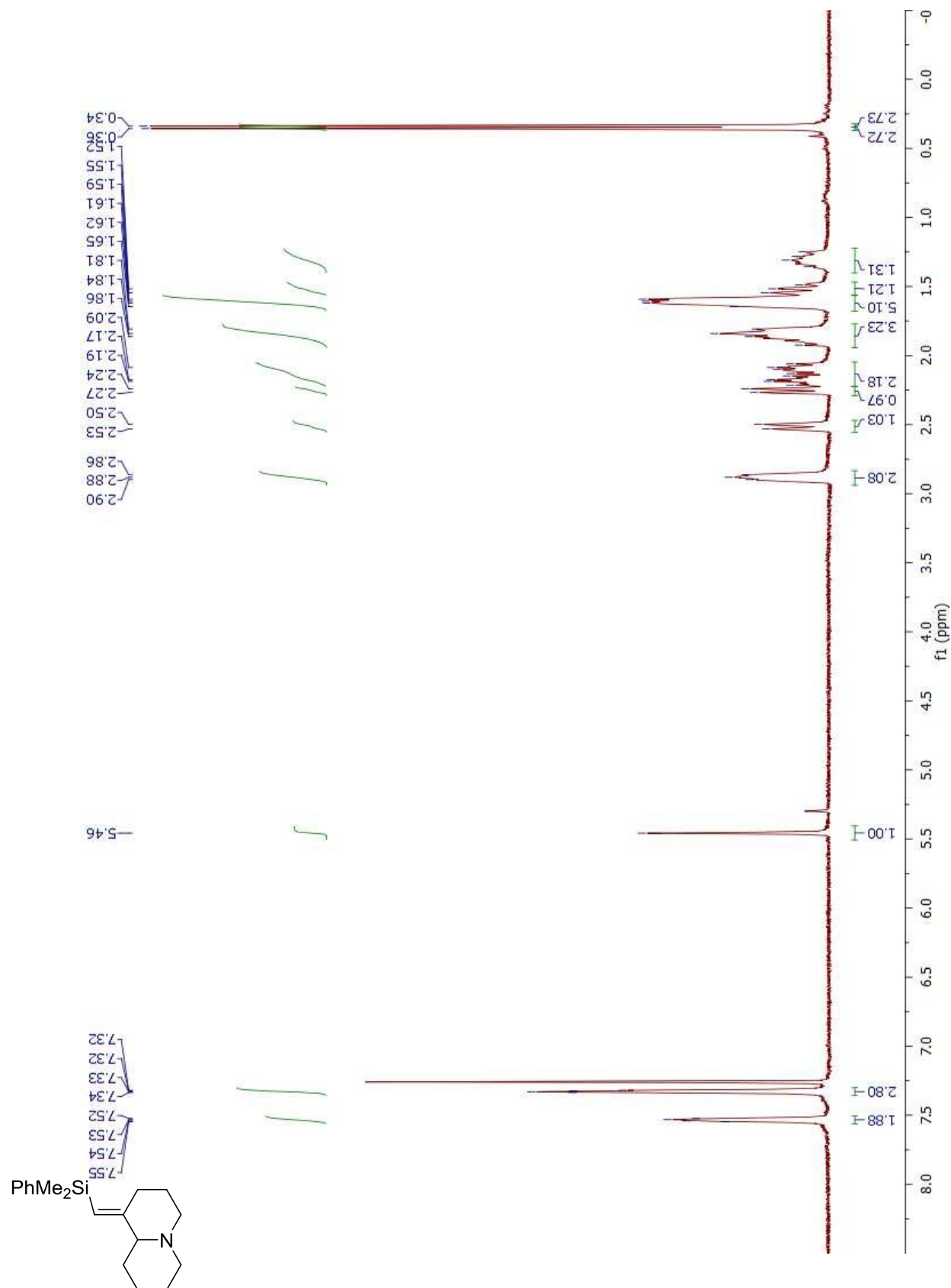
(E)-1-(5-(Dimethyl(phenyl)silyl)pent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (2-49a)



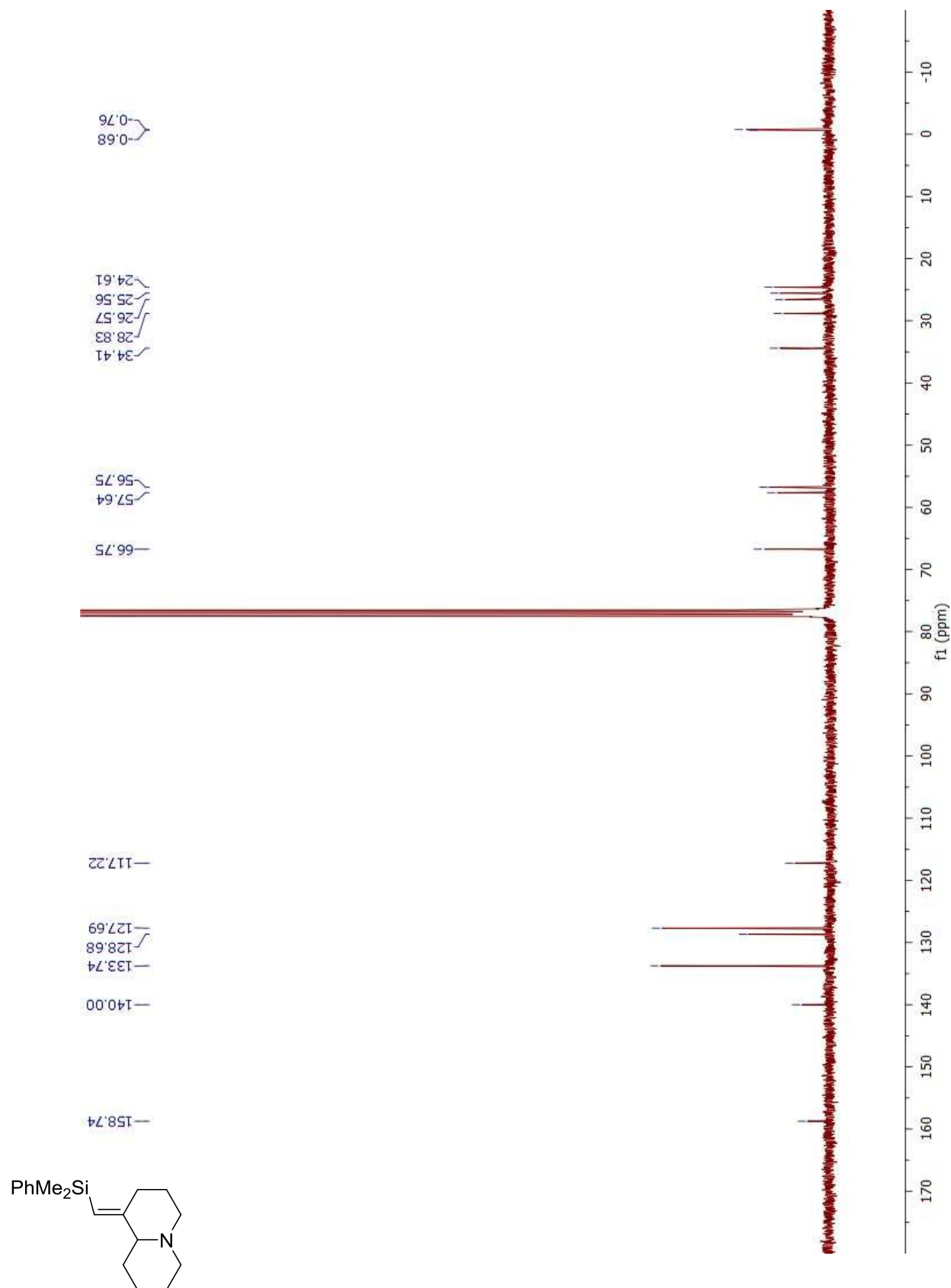
(E)-1-(5-(Dimethyl(phenyl)silyl)pent-4-en-1-yl)piperidin-2-one (2-49a)



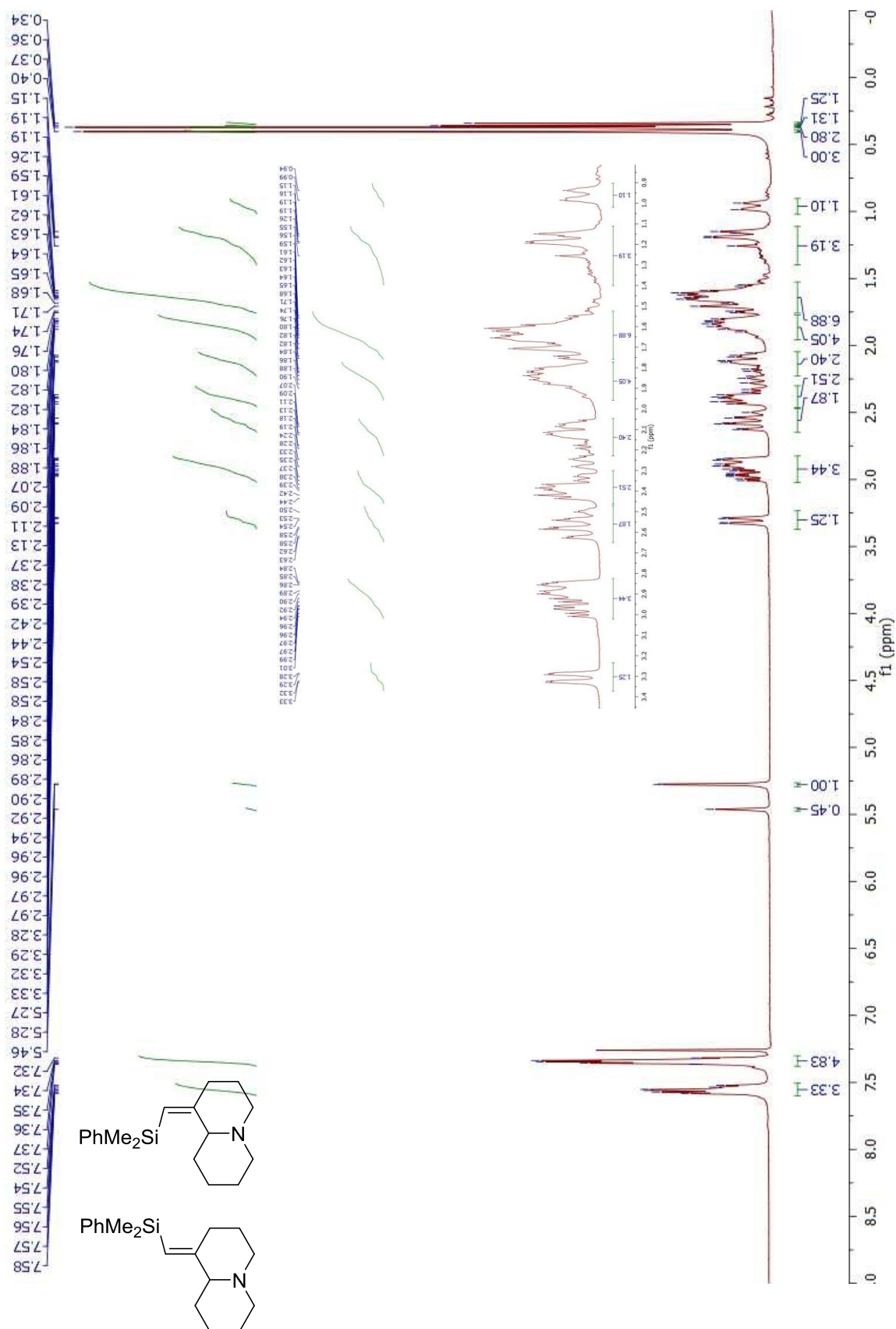
(*E*)-1-((Dimethyl(phenyl)silyl)methylene)octahydro-2H-quinolizine (2-50)



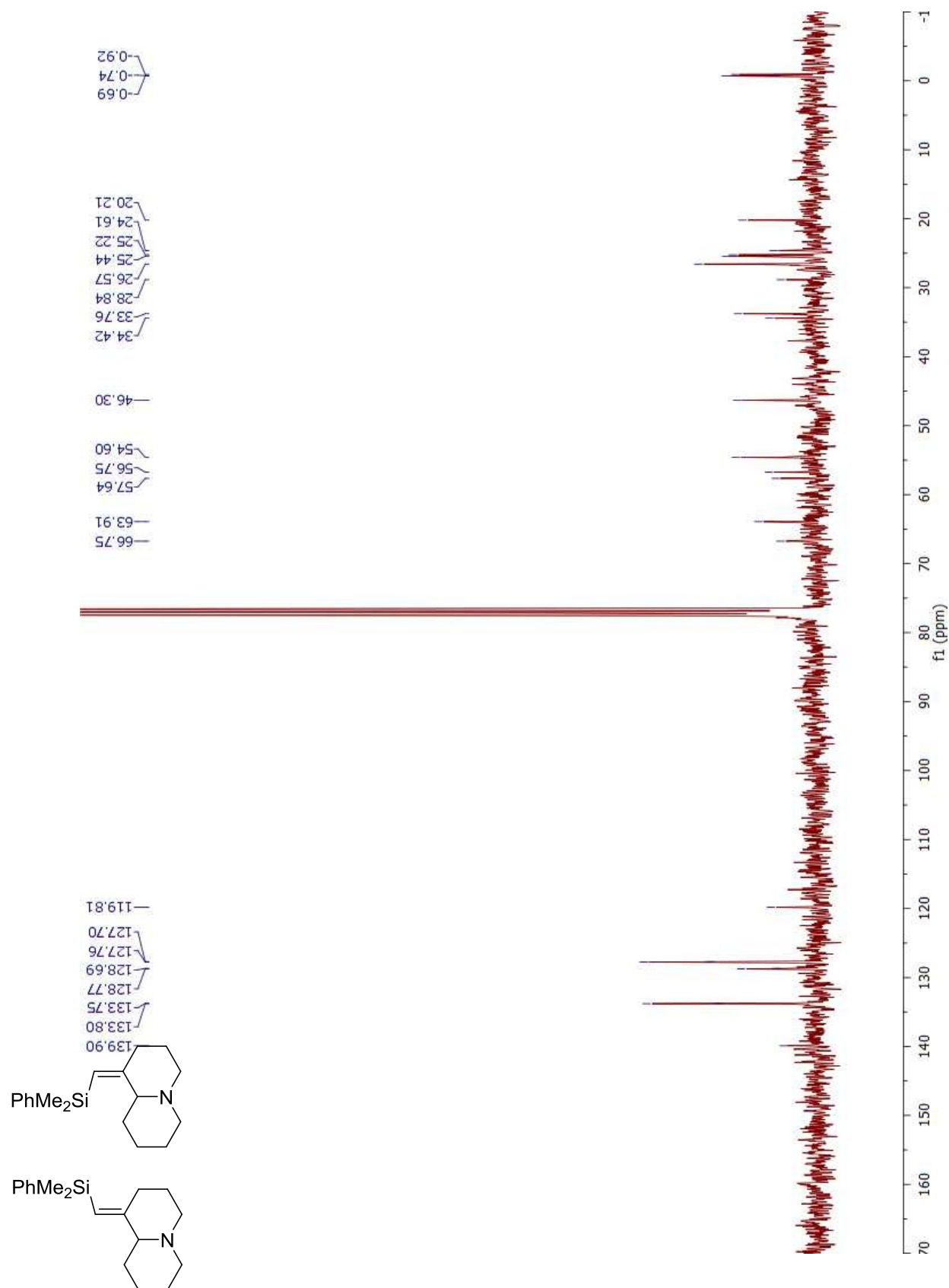
(*E*)-1-((Dimethyl(phenyl)silyl)methylene)octahydro-2H-quinolizine (2-50)



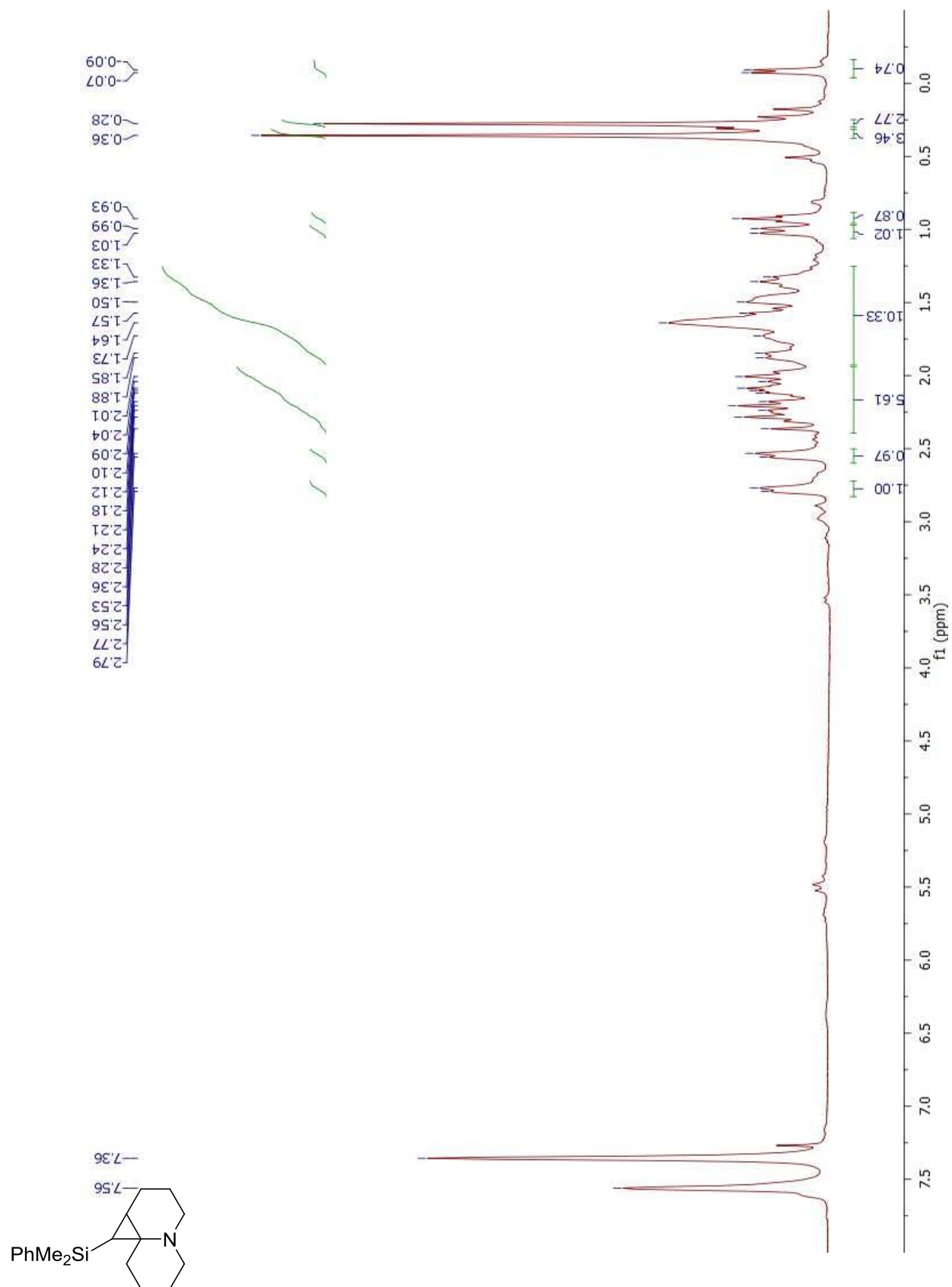
1-((Dimethyl(phenyl)silyl)methylene)octahydro-2H-quinolizine (2-50) and (2-51)



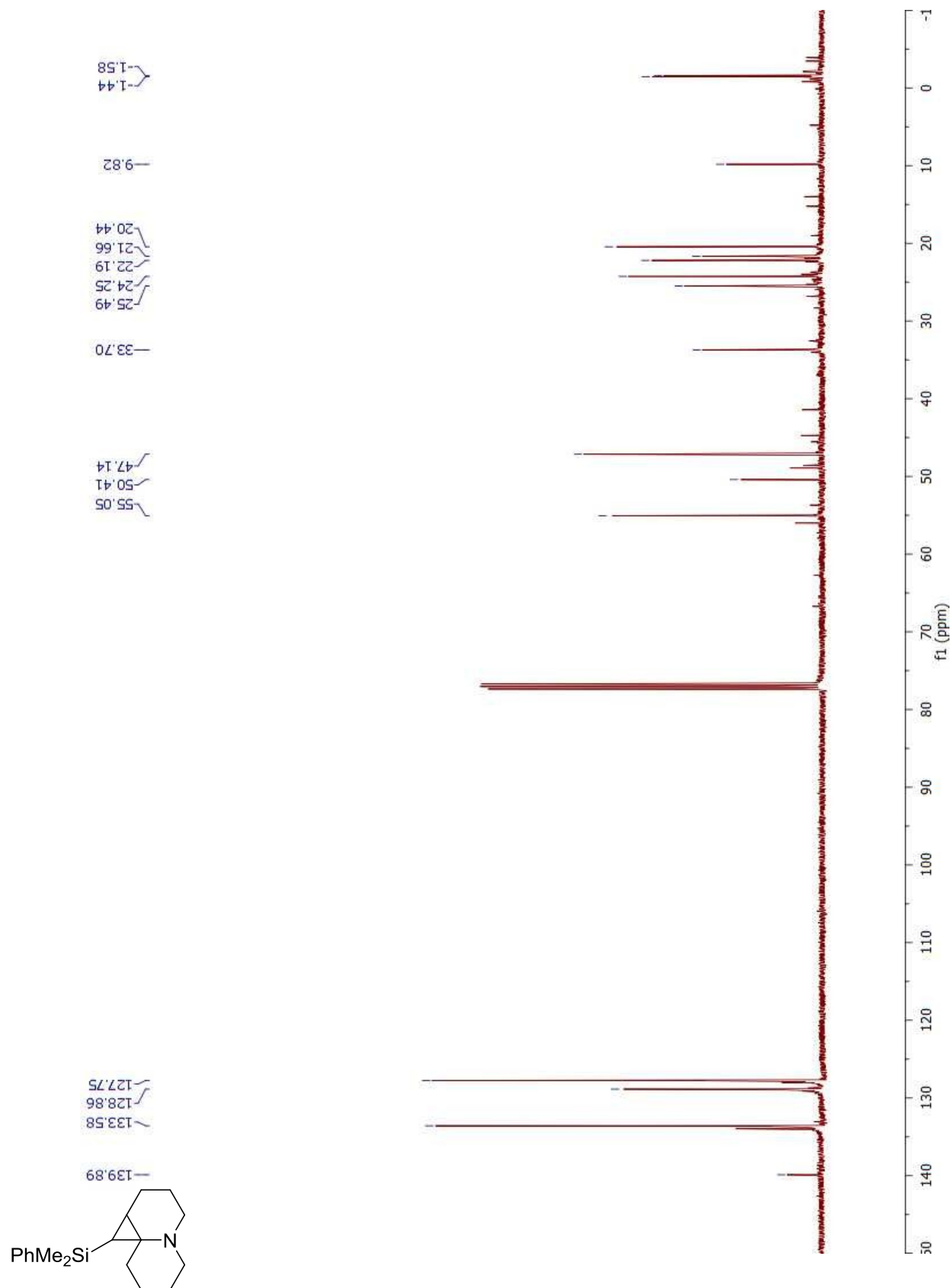
1-((Dimethyl(phenyl)silyl)methylene)octahydro-2H-quinolizine (2-50) and (2-51)



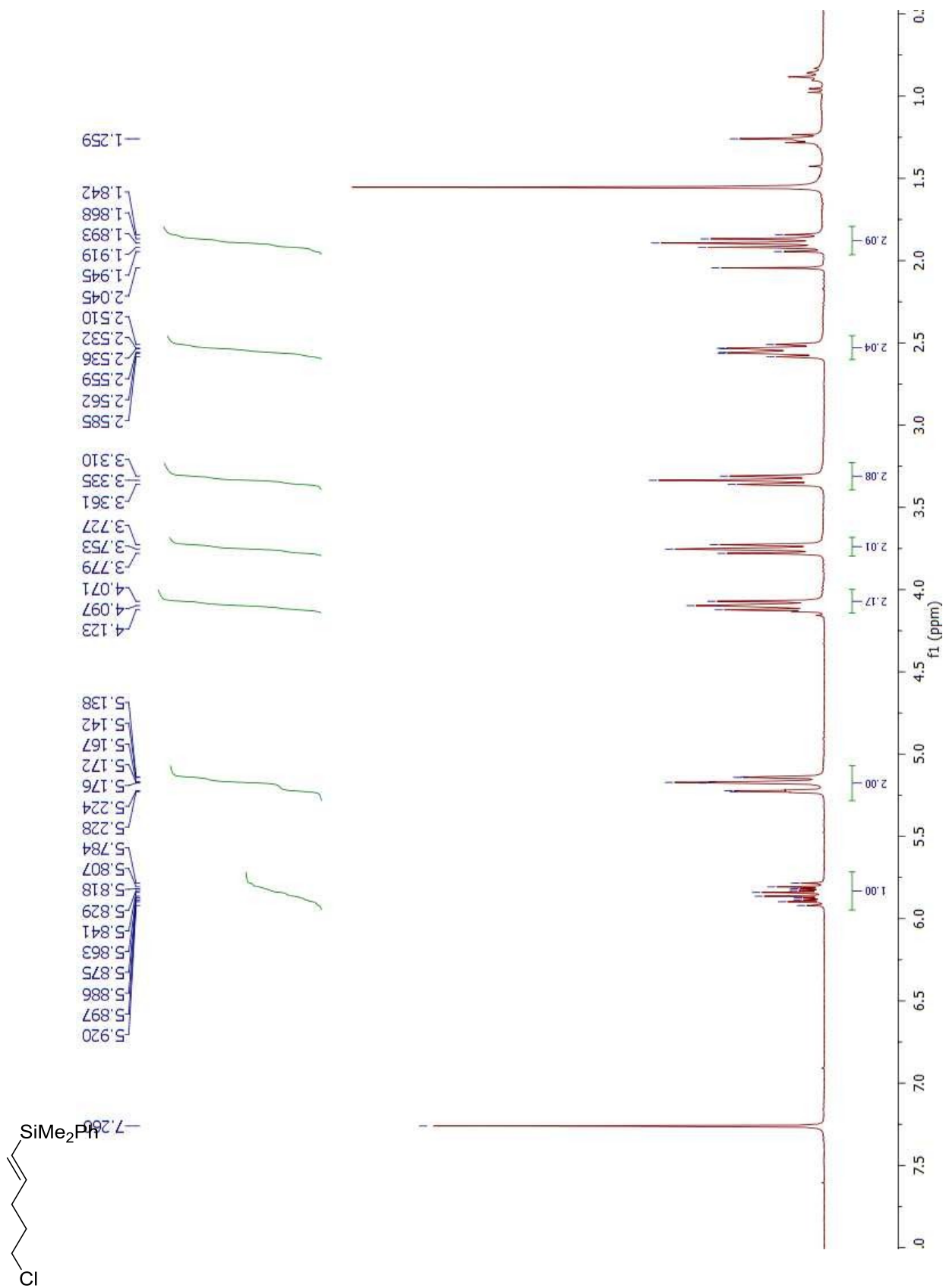
(Dimethyl(phenyl)silyl)octahydro-1H-cyclopropa[i]quinolizine (2-52)



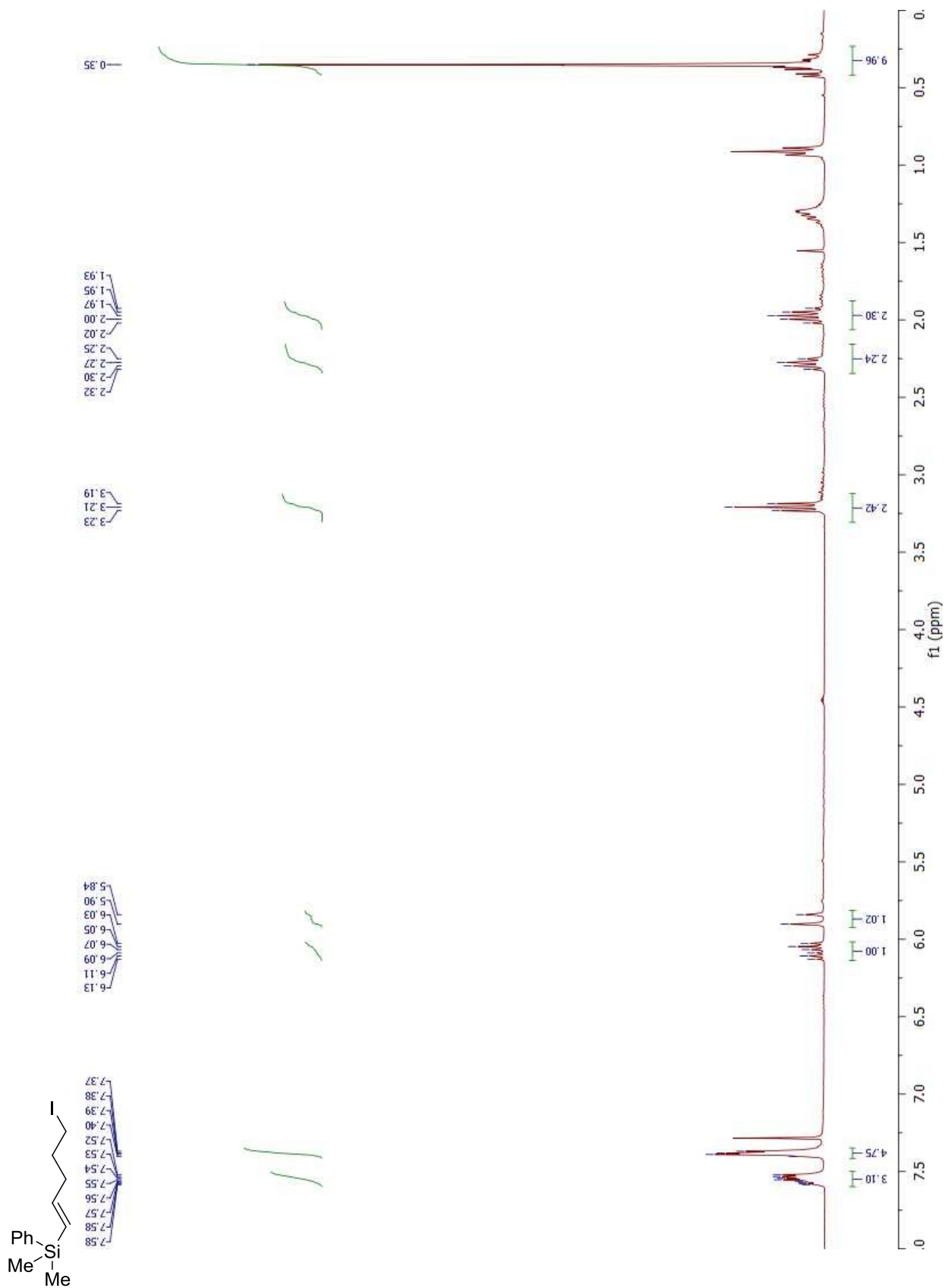
(Dimethyl(phenyl)silyl)octahydro-1H-cyclopropa[i]quinolizine (2-52)



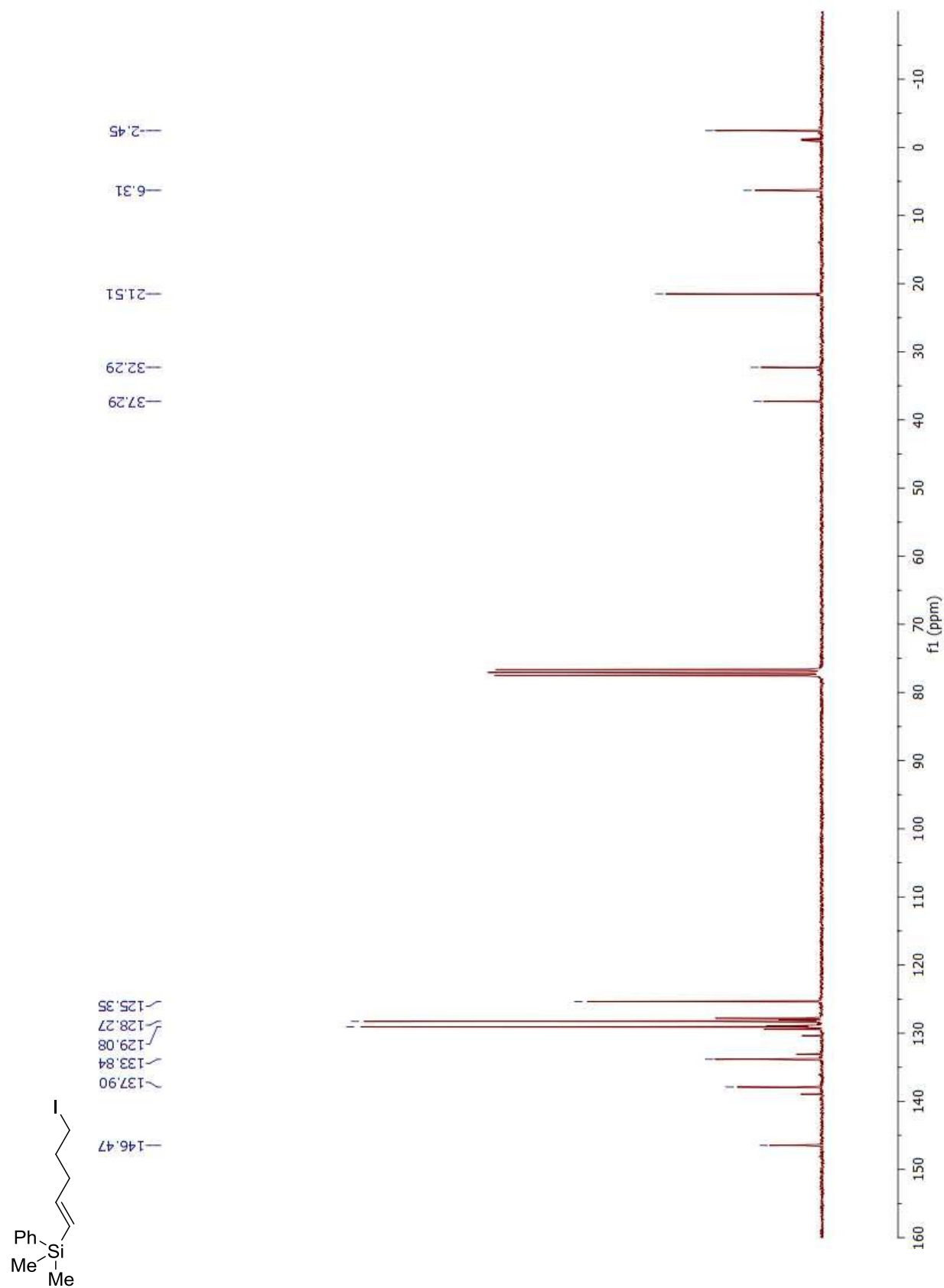
(*E*)-(5-chloropent-1-en-1-yl)dimethyl(phenyl)silane (2-53)



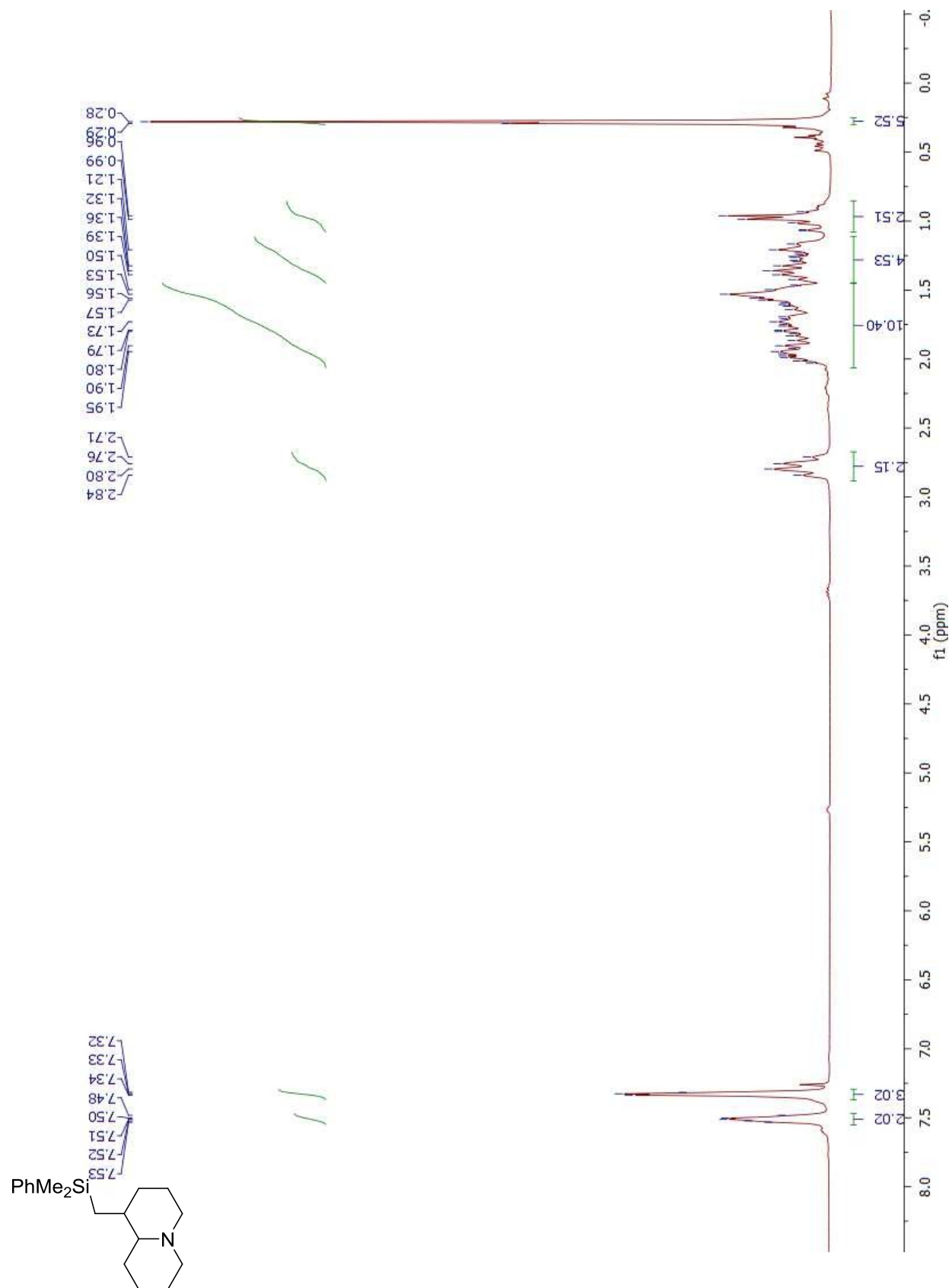
(*E*)-(5-Iodopent-1-en-1-yl)dimethyl(phenyl)silane (2-54)



(*E*)-(5-Iodopent-1-en-1-yl)dimethyl(phenyl)silane (2-54)



1-((Dimethyl(phenyl)silyl)methyl)octahydro-2H-quinolizine (2-56)



1-((Dimethyl(phenyl)silyl)methyl)octahydro-2H-quinolizine (2-56)

